

**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России**

На правах рукописи

Маркс Светлана Ивановна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ
КОМБИНИРОВАННОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ**

14.01.25 - пульмонология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Никитин**

Воронеж – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Распространенность, этиология и патогенез ХОБЛ.....	13
1.2. Особенности течения ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями.....	21
1.3. Особенности медикаментозной терапии ХОБЛ в сочетании с АГ.....	27
1.4. Лазерная терапия в комплексном лечении ХОБЛ	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	41
2.1. Характеристика материалов и методов исследования.....	41
2.1. 1. Общая характеристика материалов и методов исследования	41
2.1.2. Методы клинико-лабораторного обследования больных.....	44
2.1.3. Функциональные методы исследования больных.....	49
2.1.4. Исследование качества жизни.....	55
2.1.5. Методы статистической обработки результатов.....	57
2.2. Клиническая характеристика больных.....	58
2.3. Методы лечения.....	71
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ.....	75
3.1. Сравнительная характеристика клинико-лабораторной эффективности лазеротерапии у больных	75
3.2. Изучение динамики показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ под влиянием комбинированной лазеротерапии.....	80
3.3. Динамика выраженности системного воспаления у больных ХОБЛ под влиянием лазеротерапии.....	85
3.4. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ.....	87

3.5. Анализ влияния комплексной терапии на качество жизни больных ХОБЛ.....	95
3.6. Данные корреляционного анализа в группах больных ХОБЛ.....	98
3.7. Результаты катамнестических наблюдений за больными ХОБЛ через 6 месяцев.....	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	115
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИИ

АГ – артериальная гипертензия;

АД – артериальное давление;

ГБ – гипертоническая болезнь;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ДАД_д – среднедневное диастолическое артериальное давление;

ДАД_н – средненочное диастолическое артериальное давление;

ДАД_с – среднесуточное диастолическое артериальное давление;

ЖЕЛ – жизненная емкость легких;

ИК – инфракрасный;

ИЛ-4 – интерлейкин 4;

ИЛ-8 – интерлейкин 8;

ИМТ – индекс массы тела;

КЖ – качество жизни;

ЛТ – лазеротерапия;

МОС₂₅₋₇₅ – максимальные объемные скорости выдоха 25,50,75% ФЖЕЛ;

МТ – медикаментозная терапия;

НИЛИ – низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение;

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду;

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха;

САД – систолическое артериальное давление;

САД_д – среднедневное систолическое артериальное давление;

САД_н – средненочное систолическое артериальное давление;

САД_с – среднесуточное систолическое артериальное давление;

САТ – тест – оценочный тест у больных ХОБЛ;

СМАД – суточное мониторирование артериального давления;;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

СРБ – С-реактивный белок;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ССО – сердечно-сосудистые осложнения;

ФВД – функция внешнего дыхания;

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;

ФНО- α – фактор некроза опухоли α ;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЧСС – число сердечных сокращений;

ЭС – экстрасистола;

SF-36 – вопросник для изучения общего качества жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких ассоциируется с неуклонным ростом заболеваемости и смертности. По данным официальной статистики, в России в 2007 году было зарегистрировано 2,4 млн. больных. Но эти данные не отражают реальной картины заболеваемости, так как очень часто хроническая обструктивная болезнь легких впервые диагностируется на поздних стадиях, когда неуклонно прогрессирующий патологический процесс уже не поддается лечению, что объясняет и высокую смертность среди больных. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от хронической обструктивной болезни легких погибают около 3 млн. человек [5, 111, 135, 146].

Также на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких могут влиять сопутствующие хронические заболевания (например, сердечно-сосудистая патология, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет), которые связаны с хронической обструктивной болезнью легких и ухудшают качество жизни пациента или могут затруднять лечение [32, 188].

Артериальная гипертензия является наиболее частой спутницей хронической обструктивной болезни легких. По данным Н.А. Кароли, повышение артериального давления обнаруживается у 62 % пациентов данной категории. Распространенность артериальной гипертензии среди больных с легкими и умеренно выраженными обструктивными нарушениями составляет 40%. В то же время у пациентов с тяжелой бронхообструкцией частота встречаемости артериальной гипертензии увеличивается до 61,2 % случаев [37, 57, 125, 150].

Наличие артериальной гипертензии оказывает влияние на прогноз хронической обструктивной болезни легких. Согласно данным многочисленных исследований, причиной смерти больных хронической обструктивной болезнью легких легкого и средне-тяжелого течения чаще всего

являются сердечно-сосудистые заболевания, а не дыхательная недостаточность, как считалось раньше [11, 58, 185].

Влияние хронической обструктивной болезни легких на артериальную гипертензию подтверждается наличием структурно-функциональных особенностей данного заболевания при сочетанной патологии:

- изменения суточного профиля артериального давления с преобладанием типов non-dipper и night-picker, повышенная вариабельность артериального давления [15, 16, 133];

- морфофункциональные изменения миокарда левого и правого желудочков, проявляющиеся гипертрофией и увеличением диастолической дисфункции [99, 105, 132, 133];

- гемодинамические нарушения – изменение реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза, и микроциркуляторные нарушения [15, 16, 108, 119, 132].

Совместное протекание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких увеличивает риск органических поражений и ухудшает прогноз. А также затрудняет подбор медикаментозной терапии, так как лекарственные средства, применяемые для лечения одного заболевания, могут оказывать отрицательное влияние на течение другого. К примеру, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы, используемые в терапии артериальной гипертензии, могут ухудшать течение хронической обструктивной болезни легких, повышая риск развития кашля, одышки, появления и усиления бронхообструкции. А препараты, применяемые для лечения хронической обструктивной болезни легких, такие как β_2 -агонисты и глюкокортикостероиды, могут вызвать повышение артериального давления [11, 28, 77, 98, 158].

Учитывая все выше сказанное, представляется актуальным включение нелекарственных методов терапии хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии в комплексное лечение данной патологии.

Проведенные исследования показывают, что низкоинтенсивная лазеротерапия обладает доказанной эффективностью в этой области.

Основными эффектами лазеротерапии на организм при ее использовании в терапевтических целях являются: противовоспалительный, улучшающий микроциркуляцию крови, иммуностимулирующий, анальгезирующий, трофико-регенераторный, десенсибилизирующий, противоотечный [30, 77, 179].

Такое количество различных эффектов объясняется многообразием фотоакцепторов и запускаемых первичных биологических реакций на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях, которые за счет триггерных механизмов преобразуются в системную приспособительную реакцию с ее различными проявлениями на всех уровнях жизнедеятельности организма [52, 85, 102].

В ряде исследований показана высокая эффективность инфракрасного лазерного излучения в лечении хронических заболеваний органов дыхания. Его применение в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких позволяет ускорить нормализацию клинических показателей, увеличить сроки ремиссии, улучшить показатели внешнего дыхания [86, 95, 106, 77].

Инфракрасное лазерное излучение оказывает положительное влияние и на сердечно-сосудистую систему. Доказана его эффективность в лечении артериальной гипертензии, которая проявляется снижением показателей артериального давления и улучшением субъективных проявлений [22, 52, 78].

Учитывая, что сочетание нескольких методов позволяет достичь более выраженного и максимально устойчивого эффекта, представляется актуальным использование инфракрасного излучения в комбинации с воздействием видимых световых лучей [33, 41, 139, 157].

Действие видимого излучения на организм зависит от спектра. Каждый цвет оказывает свое специфическое воздействие, от которого зависит область его применения. Для лечения артериальной гипертензии наиболее

эффективным представляется воздействие зеленым светом, действие которого способствует снятию спазма гладких мышц сосудов и бронхов [68, 95, 115].

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с артериальной гипертензией с помощью включения в комплексное лечение комбинированной лазеротерапии.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико-функциональные признаки течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Обосновать патогенетическое действие низкоинтенсивного лазерного излучения на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, путем исследования динамики основных клинико-лабораторных и функциональных признаков заболевания.
3. Оценить отдалённые результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией путём анализа сроков ремиссии, количества обострений, госпитализаций и возможности снижения медикаментозной нагрузки при применении комбинированной лазеротерапии.
4. Проследить динамику качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией, получавших в комплексном лечении комбинированную лазеротерапию.

Научная новизна

Обосновано патогенетическое действие низкоинтенсивного лазерного излучения: противоотечное, бронхолитическое и противовоспалительное, на

клинико-функциональные признаки обострения хронической обструктивной болезни легких.

Показано, что комбинированная лазеротерапия с помощью воздействия излучения инфракрасного и зеленого спектров на рефлексогенные зоны способствует достижению в достоверно более ранние сроки целевых уровней артериального давления, нормализации пульсового давления, стабилизации вариабельности артериального давления и повышению у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией толерантности к физической нагрузке.

Оценены отдалённые результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией и доказан пролонгированный бронхолитический и гипотензивный эффект после курса комбинированной лазеротерапии.

Практическая значимость

Включение комбинированной лазеротерапии в комплекс лечебных мероприятий, у больных при обострении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией, является патогенетически обоснованным методом, позволяющим в достоверно более ранние сроки достичь клинической ремиссии заболевания, уменьшить медикаментозную нагрузку у больных и повысить их качество жизни.

Применение лазеротерапии по предлагаемой методике в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией способствует уменьшению числа обострений и госпитализаций в отдалённом периоде наблюдения, увеличению длительности ремиссии.

Предлагаемая методика лазеротерапии является безопасной, и хорошо переносимой больными, поэтому может быть использована в лечебно-профилактических и реабилитационных программах диспансерного

наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение лазеротерапии в комплексном лечении у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией способствует более быстрому и значимому улучшению клинических и лабораторно-функциональных признаков заболевания. Улучшаются основные показатели функции внешнего дыхания, уменьшается количество биомаркеров системного воспаления, увеличиваются показатели сатурации крови.

2. Включение комбинированной лазеротерапии, с помощью воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного и зеленого спектров, в комплексное лечение больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией способствует снижению показателей систолического и диастолического артериального давления, уменьшению вариабельности и индекса времени артериального давления, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам.

3. Совместное применение традиционного медикаментозного лечения и комбинированной низкоинтенсивной лазерной терапии позволяет повысить эффективность лечения, способствует снижению медикаментозной нагрузки, удлинению сроков ремиссии и улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение работы

Результаты данной работы применяются в практической деятельности пульмонологических отделений БУЗ ВО «ВГКБ №20», КУЗ ВО «ВОКПТД им. Н.С. Похвисневой», кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н.Бурденко.

Апробация работы

Основные положения и научные результаты диссертации представлены на XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва (2015г.); на XXXV международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Харьков (2011г.); на всероссийской научной школе «Лазерная микродиссекция в биологии и медицине», Воронеж (2012); на XXXVII международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Харьков (2012г.).

Личный вклад автора

Автором лично проведены: сбор анамнеза, анализ данных, полученных при клинико-инструментальном и лабораторном обследовании, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией, анализ и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, выполнены статистическая обработка и анализ результатов исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования и лечения, результатов собственных данных, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций. Работа выполнена на 148 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы и 37 рисунков. Список литературы включает 200 работы, из них 139 отечественных и 61 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность, этиология и патогенез хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциируется с неуклонным ростом заболеваемости и смертности. По данным официальной статистики, в России в 2007 году было зарегистрировано 2,4 млн больных. Но эти данные не отражают реальной картины заболеваемости. Результаты исследований, в которых подсчет проводился одновременно несколькими методами, показали, что значительная часть случаев заболеваемости ХОБЛ остается не диагностированной. Так, по данным исследования, проведенного в 2007 году Багишевой Н.В, было установлено, что по количеству обращаемости, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляла 1,02%. Результаты анкетирования показывают, что у 14% населения, судя по их самооценке, имеются клинические проявления ХОБЛ. А по данным аутопсий, процент посмертной диагностики ХОБЛ составляет 26,4%. Это означает, что количество больных, имеющих макро- и микроскопические изменения бронхиального дерева, значительно больше тех, кому установлен данный диагноз [5, 18, 27, 146].

Столь низкую диагностику заболеваемости объясняет тот факт, что ХОБЛ долгие годы протекает бессимптомно, и впервые диагностируется на поздних стадиях, когда неуклонно прогрессирующий патологический процесс уже не поддается лечению, что объясняет и высокую смертность среди больных [58, 124].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ХОБЛ погибают около 3 млн. человек. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний» ХОБЛ, занимавшая четвертое место среди причин смертей в 2008 г., к 2020г. выйдет на третье место. Такое увеличение смертности в значительной степени обусловлено дальнейшим

распространением табакокурения в сочетании с изменением демографической ситуации в мире, которая выражается «постарением населения», особенно в развитых и развивающихся странах [32, 73].

Поэтому особого внимания заслуживает тот факт, что более 50% населения должны быть включены в группу повышенного риска развития заболевания и требуют тщательного обследования и диспансерного наблюдения [21].

К факторам риска развития ХОБЛ относят:

- Ингаляционные воздействия
- Генетическую предрасположенность
- Бронхиальную гиперактивность
- Пол и возраст
- Влияние неблагоприятных факторов на рост легких во время внутриутробного развития и в детском возрасте
- Социально-экономические факторы [9, 73, 144].

В настоящее время наиболее изученным фактором риска развития ХОБЛ является табакокурение. По данным эпидемиологических исследований только в 10% случаев ХОБЛ не связано с вдыханием табачного дыма. У курильщиков чаще встречаются клинические проявления респираторной патологии, отмечаются более быстрое прогрессирование заболевания и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Помимо того, что курение оказывает непосредственное влияние на состояние бронхо-легочной системы, оно увеличивает восприимчивость воздухоносных путей к другим ингаляционным факторам риска развития ХОБЛ [32, 37, 53].

Распространенными и наиболее опасными поллютантами окружающей среды являются продукты сгорания дизельного топлива, выхлопные газы грузовых и легковых автомашин (диоксид серы, азота и углерода, свинец, угарный газ, бензпирен), промышленные отходы (черная сажа, дымы,

формальдегиды). В атмосферный воздух также в большом количестве попадают частицы почвенной и многокомпонентной пыли.

ХОБЛ формируется примерно у 4,5-24,6% лиц, работающих во вредных и неблагоприятных производственных условиях. На развитие болезни и стадии патологического процесса оказывают прямое влияние стаж работы, характер пыли и концентрация ее в зоне дыхания. Профессиональный стаж к моменту появления первых симптомов ХОБЛ составляет в среднем 10 лет [55, 177].

Бронхиальная гиперактивность является независимым фактором риска развития ХОБЛ в популяции, и, в сочетании с другими факторами, может ускорять формирование ХОБЛ. Также ее наличие служит показателем риска снижения легочной функции у пациентов с ХОБЛ легкой степени [32, 163].

В настоящее время наиболее подтвержденным генетическим фактором риска ХОБЛ является недостаточность α_1 -антитрипсина, который является основным ингибитором сериновых протеиназ в системном кровотоке. Также в развитии данной патологии принимают участие наследственные дефекты α_1 -антихимотрипсина и α_2 -макроглобулина [8, 124, 151, 192].

Такие факторы, как пол и возраст не оказывают непосредственного влияния на формирование и развитие ХОБЛ, но косвенно характеризуют группу больных, которые более часто и более длительно подвергаются воздействию внешних факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ХОБЛ, таких как табакокурение и профессиональные вредности [55].

Любой неблагоприятный фактор, оказывающий свое воздействие на рост и развитие легких в перинатальном и детском возрасте может увеличивать индивидуальный риск развития ХОБЛ. Существующие данные, которые указывают на положительную связь между массой тела при рождении человека и величиной ОФВ₁ во взрослом возрасте [146].

Взаимодействие выше указанных факторов риска приводит к возникновению хронического воспалительного процесса в дыхательных путях,

легочной паренхиме и сосудах, а значит, участвует в формировании ХОБЛ. Но данные факторы влияют не только на возникновение болезни, но и на ее течение. Также на характер ХОБЛ могут влиять сопутствующие хронические заболевания (например, сердечно-сосудистая патология, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет), которые связаны с ХОБЛ и ухудшают качество жизни пациента или могут затруднять лечение [32, 188].

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой спутницей ХОБЛ. По данным Н.А. Кароли, повышение артериального давления обнаруживается у 62 % пациентов данной категории. Распространенность АГ среди больных с легкими и умеренно выраженными обструктивными нарушениями составляет 40%. В то же время у пациентов с тяжелой бронхообструкцией частота встречаемости АГ увеличивается до 61,2 % случаев [37, 57, 113, 150].

Наличие АГ оказывает влияние на прогноз ХОБЛ. Согласно данным многочисленных исследований, причиной смерти больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения чаще всего являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а не дыхательная недостаточность, как считалось раньше [57, 125, 185].

Доказано, что смерть от сердечно-сосудистых патологий наблюдается в 50% случаев летальности больных ХОБЛ, что в 2-3 раза чаще, чем в целом по популяции. Кардиоваскулярные нарушения являются наиболее обсуждаемыми из экстрапульмональных эффектов ХОБЛ [119, 147].

Патогенез ХОБЛ

Возникновение и развитие ХОБЛ происходит постепенно и часто на начальных этапах не обращает на себя внимание больных. Длительное воздействие факторов риска ХОБЛ приводит к возникновению хронических воспалительных изменений стенок бронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов. При этом развитие нормального воспалительного ответа усилено.

Механизмы возникновения такого усиления мало изучены, значительную роль в их развитии отводят генетическим факторам.

Исходом воспаления может быть его разрешение или протеолиз, фиброз и ремоделирование.

По мере прогрессирования заболевания, происходит увеличение толщины бронхиальной стенки, вызванное накоплением воспалительных клеток. Состав воспалительного инфильтрата при ХОБЛ практически одинаков как в паренхиме легкого, так и в стенках сосудов и дыхательных путей [36, 124].

Среди воспалительных клеток, участвующих в развитии ХОБЛ, основную роль отводят нейтрофилам, макрофагам и лимфоцитам.

Нейтрофилы являются наиболее важными участниками формирования воспалительного ответа. Их количество в мокроте прямо пропорционально степени тяжести заболевания и достаточно мало в эпителии бронхов. Появление нейтрофилов в мокроте происходит по средствам сосудистой адгезии, при этом у пациентов с ХОБЛ количество E-селектина на бронхиальном эндотелии значительно выше. Данный гликопротеин непосредственно участвует в прикреплении нейтрофилов к воспаленному эндотелию [24, 189].

Действие нейтрофилов заключается в том, что секретируемые ими ферменты, в том числе сериновые протеазы, приводят к разрушению стенок альвеол и стимулируют продукцию бронхиального секрета, а также являются факторами хемотаксиса для других нейтрофилов.

Регуляторами нейтрофильного воспаления отчасти являются и макрофаги, так как секретируемые ими медиатор (интерлейкин-8 и лейкотриен В₄), тоже являются факторами хемотаксиса нейтрофилов, то есть участвуют в формировании их направленного движения [9, 13, 24].

К другим медиаторам, синтезируемым макрофагами, относятся протеиназы, участвующие в разрушении стенок альвеол и фактор некроза

опухоли- α , активирующий лимфоциты и влияющий на функцию эндотелия [12].

Не малую роль в развитии воспаления также оказывают окислительный стресс и дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы.

Окислительный стресс усиливает воспаление. Его маркеры определяются в крови, мокроте и в выдыхаемом воздухе больного человека. Окислительный стресс формируется вследствие того, что под действием табачного дыма и других ирригантов, происходит повышенное образование оксидантов, а количество эндогенных антиоксидантов снижается. Это может приводить к активации генов воспаления, повышению количества бронхиального секрета и инактивации антипротеиназ, и, как следствие, способствовать возникновению дисбаланса в системе протеиназ-антипротеиназ [124, 150].

Роль протеиназ заключается в расщеплении пептидов, содержащихся в соединительной ткани, а антипротеиназы защищают ткани легкого от их воздействия. Таким образом, дисбаланс в данной системе приводит к разрушению эластина, входящего в состав легочной паренхимы, что вызывает развитие эмфиземы [27].

Патологический процесс при ХОБЛ формируется в результате взаимодействия различных нарушений:

К начальным изменениям при ХОБЛ относятся гиперсекреция слизи и дисфункция реснитчатого эпителия. Это приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и значительно ослабляет местную защитную реакцию слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий. Данные изменения могут не прогрессировать в течение многих лет, но при присоединении к ним воспалительного процесса и спазма гладкомышечных клеток, происходит формирование бронхиальной обструкции. Данный тип обструкции обратим под воздействием лекарственной терапии и его значимость в развитии ХОБЛ не велика [36, 143].

Основную роль в развитии данного заболевания играет процесс необратимой обструкции. Он формируется в результате фиброза и ремоделирования дыхательных путей, а также, вследствие разрушения альвеол, приводящего к потере эластической тяги легкого [124, 168].

Обструкция дыхательных путей приводит к ограничению экспираторного воздушного потока, в результате происходит задержка газа в разных отделах легких в фазу выдоха, другими словами формируются так называемые «воздушные ловушки». Их наличие приводит к легочной гиперинфляции, то есть увеличению конечного экспираторного объема легких выше должных значений [73].

Легочная гиперинфляция – это приспособительная реакция дыхательной системы, направленная на снижение сопротивления воздушных путей, улучшение распределения воздуха и повышение объема минутной вентиляции в покое [55].

Но она имеет и ряд отрицательных эффектов. Одним из них является увеличение гиперкапнии при физической нагрузке. Происходит это вследствие возрастания частоты дыхательных движений, которое провоцирует еще большее укорочение выдоха, а значит и усиление гиперинфляции. Результатом является сокращение ЖЕЛ, а значит уменьшение объемов минутной вентиляции легких [27].

Свое отрицательное воздействие гиперинфляция оказывает и на дыхательную мускулатуру. С одной стороны она вызывает развитие слабости диафрагмы, то есть делает ее движения малоэффективными, это происходит из-за укорочения и уплощения диафрагмы, вызванного увеличением объемов легких.

С другой стороны гиперинфляция провоцирует перенапряжение мышц, участвующих в акте дыхания. Наличие «воздушной подушки» в легких, приводит к тому, что даже после выдоха сохраняется внутреннее положительное давление, а для того, чтобы создать отрицательное давление,

необходимое для вдоха, мышцам приходится прикладывать дополнительные усилия [9, 36, 164].

Еще одним проявлением патологического процесса ХОБЛ является нарушение газообмена. В результате бронхиальной обструкции, повреждения паренхимы и расстройства сосудистого кровотока легких, происходит снижение их способности к газообмену. Выраженность нарушений данной функции легких возрастает по мере прогрессирования заболевания. На ранних стадиях они проявляются в виде гипоксемии при физической нагрузке, затем в состоянии покоя, а для более поздних стадий характерно появление и гиперкапнии [55].

Выраженное снижение парциального давления кислорода в крови совместно с ремоделированием сосудистого русла легких приводит к развитию легочной гипертензии, одного из наиболее частых осложнений ХОБЛ. В отсутствии адекватной медикаментозной терапии легочная гипертензия достаточно быстро прогрессирует, приводя к гипертрофии ПЖ, его дилатации и правожелудочковой СН, что является основной причиной смерти у больных [12, 117, 132, 140].

Рассматривая формирование патологического процесса ХОБЛ, нельзя не упомянуть тот факт, что воспаление при данном заболевании имеет системный характер и проявляется тотальной воспалительной реакцией эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на поздних этапах – расстройствами микроциркуляции в различных органах и тканях. Наличие системного воспаления имеет непосредственное отношение к развитию «внелегочных» проявлений ХОБЛ: сердечно-сосудистых заболеваний, потери веса, остеопороза и других [11, 13, 24, 124, 170].

1.2 Особенности течения хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей патологией

Существуют две точки зрения на сочетание АГ и ХОБЛ:

1. Совместное протекание двух заболеваний, не имеющих патогенетической связи между собой, т.е. сочетание двух независимых заболеваний.

2. АГ и ХОБЛ патогенетически связаны между собой, и ХОБЛ может являться причиной развития АГ. Это дает основание рассматривать АГ у данной категории пациентов, как симптоматическую, и даже обозначать ее пульмогенной АГ (по аналогии с нефрогенной, эндокринной и др.) [43, 57, 87, 91, 136].

В подтверждение существования «пульмогенной» АГ у больных ХОБЛ в литературе приводятся следующие факты:

- развитие АГ через 4-6 лет после установления диагноза ХОБЛ;
- повышения АД на фоне обострений ХОБЛ;
- снижение АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикоидов;

- прямая зависимость частоты возникновения АГ с тяжесть патологического процесса ХОБЛ;

- малый процент больных с наследственной отягощенность по АГ [57, 99, 133].

Несмотря на большое количество исследований, накопившихся к настоящему моменту, до сих пор нет однозначного ответа, является ли ХОБЛ непосредственной причиной развития АГ, или всего лишь – предрасполагающим фактором. В любом случае, трудно отрицать, участие данной патологии легких в генезе АГ [43, 47, 132].

В развитии ХОБЛ можно выделить несколько факторов участвующих в формировании повышенного давления. Основными из них являются:

- гипоксемия, гиперкапния,
- хроническое системное воспаление,
- колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции,

Для лучшего понимания степени участия гипоксии и изменений внутригрудного давления в развитии АГ можно рассмотреть патогенез синдрома обструктивного апноэ во сне. Многочисленные исследования, посвященные этому заболеванию, доказывают ведущую роль гипоксии в формировании АГ. Данный синдром характеризуется наличием храпа и периодически повторяющимися эпизодами ночного апноэ, достаточно продолжительными, чтобы привести к гипоксемии. Наиболее частым осложнением, развивающимся при данной патологии, является АГ. Она диагностируется у 40–90 % пациентов с данной патологией. В результате гипоксии и колебаний внутригрудного давления, развивающихся во время эпизодов апноэ, происходит активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также нарушение функции эндотелия. Данные изменения имеют место и в развитии ХОБЛ. Но, несмотря на сходство патогенезов, нельзя полностью отождествлять формирование АГ при ХОБЛ и при синдроме обструктивного апноэ во сне [17, 75, 180].

И так, как уже было сказано, центральным звеном в развитии вторичной АГ у больных ХОБЛ является гипоксемия [13, 22, 32, 44, 80, 113, 125]. Свое воздействие она оказывает посредством симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [160, 194].

Снижение парциального давления кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы, расположенные в каротидных тельцах в области бифуркации сонных артерий и в аортальных тельцах в области дуги аорты. Импульсация от них поступает в сосудодвигательный центр с последующим повышением симпатической активности. Результатом этого является повышение уровня катехоламинов, в частности, норадреналина, оказывающего

выраженное вазоконстрикторное воздействие. Сохранение высокого уровня норадреналина в отсутствии обострений ХОБЛ свидетельствует о нарушении метаболической функции легких и роли симпато-адреналовой системы в становлении и прогрессировании АГ [16, 43, 44, 133].

По мере возрастания гипоксии и прогрессирования АГ усиливается влияние симпатоадреналовой системы, происходит центральная α -адренергическая и дофаминергическая активация [11, 114, 125], что приводит к освобождению норадреналина в симпатических нервных ганглиях и выбросу адреналина мозговым слоем надпочечников. Все это приводит к изменению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению влияния АКТГ на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению выработки альдостерона [22, 113, 114]. Он, в свою очередь увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия в почках, а значит, увеличивается объем внеклеточной жидкости и артериальное давление [34, 101, 114, 132].

Другое стимулирующее влияние гипоксия оказывает на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [57, 91, 133]. Осуществляется она двумя способами:

- при непосредственном воздействии на почки,
- через активацию симпато-адреналовой системы [113, 124].

Стимулирующее воздействие на юктагломерулярный аппарат приводит к повышенной секреции ренина и запускает целый каскад реакций, в результате которых образуется ангиотензин-II. Его роль заключается в регуляции системного и почечного кровообращения, объема циркулирующей крови и водно-солевого обмена [105, 109, 113, 133, 194].

Еще одним проявлением гипоксии является нарушение функции эндотелиоцитов. Существует множество исследований, доказывающих участие дисфункции эндотелия в формировании сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца, АГ и атеросклерозом. В результате

эндотелиальной дисфункции повышается выработка вазоконстрикторов (эндотелина и тромбоксана) и снижается секреция вазодилатора (оксида азота), что может приводить к повышению АД. Нарушение функции эндотелиоцитов, происходит в результате их повреждения, возникающего под действием гемодинамического и оксидативного стресса. В формировании данных процессов принимает участие свободнорадикальное и перекисное окисление липидов, активация которого осуществляется под воздействием гипоксии, а также под влиянием оксидантов табачного дыма и активации фагоцитарной активности, вследствие воздействия микроорганизмов и различных поллютантов [12, 16, 44, 79, 84, 140, 143].

А это значит, что активность перекисного окисления липидов находится под влиянием системного воспаления. Как уже упоминалось, наибольшее значение в патогенезе воспалительного процесса при ХОБЛ придается нейтрофилам, макрофагам, эозинофилам. В процессе выполняемого ими фагоцитоза, образуются супероксиды, которые в дальнейшем превращаются в пероксиды водорода. Из супероксида и пероксида водорода образуются более сильные окислители – гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит. Супероксид, пероксид водорода, а также их производные являются непосредственными участниками процессов перекисного окисления липидов [105, 108, 133, 170].

Еще одной причиной повышения АД у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время приступов удушья. В результате них повышается активность симпатической нервной системы, вызывающей сужение сосудов, и синтез гормонов, участвующих в регуляции объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [57, 58, 91, 113].

Все выше перечисленные процессы доказывают патогенетическую связь ХОБЛ и АГ.

Также «пульмоногенное» происхождение АГ доказывает разница морфофункциональных характеристик патологического процесса при

изолированной и «пульмоногенной» гипертензий. Наиболее показательным представляется отличие суточных профилей АД у двух групп больных: с изолированной АГ и с сочетанием АГ и ХОБЛ. Так в результате исследования, проведенного В.С. Задионченко и соавт., было установлено, что в группе больных с сочетанной патологией преобладает тип non dipper и night picker, в то время как во второй группе большую часть составляет dipper, а night picker не был зарегистрирован ни у одного больного (табл.1). Также необходимо упомянуть, что в группе больных ХОБЛ и АГ наблюдалось достоверно более выраженное повышение средненочных значений САД и ДАД и среднесуточных для ДАД [46, 47, 58, 117].

Таблица 1

Процентное соотношение больных по типу суточного профиля АД у двух групп: с изолированной АГ и с сочетанием АГ и ХОБЛ

Тип суточного профиля АД	Сочетание АГ и ХОБЛ	Изолированная АГ
Dipper	27%	67,3%
Non-dipper	55,3%	32,7%
Night-picker	17,7%	0

По данным исследований установлено, что в группе больных ХОБЛ и АГ, помимо ожидаемого нарушения функции правых отделов сердца, наблюдается диастолическая дисфункция левого желудочка, более выраженная, чем в группе больных с изолированной АГ. Также у больных первой группы наблюдается превалирование концентрического типа гипертрофии левого желудочка, что означает большую степень ремоделирования при сравнительно одинаковых значениях АД [22, 46, 47, 117, 132].

Для больных с сочетанной патологией характерно более выраженное нарушение тромбоцитарного гемостаза и реологических свойств крови. У больных данной группы выявлено снижение количества активирующихся тромбоцитов и подавление их функциональной активности. Повышенная

агрегация эритроцитов и снижение их эластических свойств приводит к изменению реологии крови [57, 89, 108, 119].

Еще одной особенностью патологического процесса АГ при ХОБЛ являются характерные микроциркуляторные изменения, которые проявляются преобладанием гиперемических и застойных явлений в веноулярном звене. Для изолированной АГ характерен спастический тип гемодинамики и отсутствие застойных явлений в микроциркуляторном русле [17, 22, 84, 125].

Таким образом, структурно-функциональными особенностями АГ при ХОБЛ являются:

- изменения суточного профиля АД с преобладанием типов non dipper и night picker, повышенная вариабельность АД [15, 16, 133];

- морфофункциональные изменения миокарда левого и правого желудочков, проявляющиеся гипертрофией и увеличением диастолической дисфункции [11, 101, 105, 132, 133];

- гемодинамические нарушения – изменение реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза, и микроциркуляторные нарушения [15, 16, 108, 119, 133].

Учитывая все выше сказанное, можно сделать вывод о существовании патогенетической связи процессов формирования ХОБЛ и АГ. И о возможном пульмоногенном происхождении АГ в том случае, когда она началась через несколько лет после начала ХОБЛ. Но даже если формирование АГ было первичным, нельзя не учитывать утяжеляющее влияние сопутствующей патологии на течение данного заболевания [43, 125, 136].

Совместное протекание АГ и ХОБЛ увеличивает риск органических поражений и ухудшает прогноз, а также вынуждает оптимизировать алгоритмы лечения больных с сочетанной патологией [11].

1.3 Особенности медикаментозной терапии хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

В последних рекомендациях по лечению ХОБЛ говорится о том, что при сочетании данного заболевания с АГ медикаментозная терапия ХОБЛ не требует коррекции и должна проводиться как обычно [32].

Действительно, воздействие лекарственных средств, применяемых при лечении ХОБЛ, на течение АГ не велико. Наиболее значимое влияние оказывают препараты из группы бронхолитиков. Использование высоких доз β_2 -агонистов может стать причиной развития тахикардии и вызвать выраженное повышение АД. Препараты из группы метилксантинов тоже способны провоцировать тахикардию, но подъемы АД в этом случае не продолжительны и не вызывают существенных изменений общего состояния. Применение ингаляционных форм глюкокортикостероидов не оказывает прямого влияния на уровень АД, но длительный прием препаратов системного действия может приводить к задержке жидкости, увеличению массы тела и АГ. Для коррекции повышенного АД в данном случае, в первую очередь, используют диуретики. Другие лекарственные средства, применяемые при ХОБЛ, такие как антибиотики, муколитические и отхаркивающие препараты, не влияют на течение АГ и эффективность гипотензивной терапии [63, 69, 99, 134, 155].

Лечение АГ при сочетании с ХОБЛ имеет ряд особенностей. Учитывая специфику течений данных заболеваний, необходимо подобрать препараты, которые, помимо снижения АД, обладали бы рядом других свойств:

- совместимость препаратов с базисными средствами для лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, действие которых может снизить вентиляцию легких и бронхореактивность;
- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- наличие кардио- и вазопротекторного действия;
- положительное действие на кровообращение в малом круге [7, 28, 89].

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований посвященных эффективности лечения различными группами гипотензивных препаратов, не хватает данных рандомизированных клинических исследований по применению данного лечения у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Большая часть препаратов, используемых для лечения АГ, обладают не только выраженным гипотензивным эффектом, но и оказывают негативное воздействие на ХОБЛ и эффективность ее терапии [37, 39, 89, 92].

Так, широко применяемые для лечения изолированной АГ, бета-адреноблокаторы (БАБ), у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ могут вызвать нежелательный бронхообструктивный эффект. Как известно, блокада β_1 -адренорецепторов, приводит к снижению АД и оказывает кардиопротективное действие, а блокада β_2 -рецепторов вызывает спазм средних и мелких бронхов. Это значит, что препараты данной группы оказывают не только выраженный гипотензивный эффект, но и обладают бронхообструктивным действием, а также являются конкурентами с β_2 -агонистами, часто применяемыми при ХОБЛ. Отчасти с данной проблемой можно справиться, используя селективные β_1 -блокаторы. Но, необходимо учитывать тот факт, что их избирательность не является абсолютной и зависит от количества применяемого препарата. С увеличением дозировки БАБ снижается их специфичность, и тогда селективный препарат блокирует оба рецептора. В национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, препаратами выбора у больных АГ и ХОБЛ говорится, что при необходимости (тяжелая АГ, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) возможно назначение не больших доз высокоселективных пролонгированных БАБ [7, 39, 69, 89].

Диуретические препараты также должны назначаться с осторожностью. Несмотря на то, что применение тиазидных диуретиков не оказывает прямого влияния на риск развития обострений ХОБЛ, их использование у данной группы больных может привести к выраженному снижению содержания калия

в крови. А гипокалиемия может негативно подействовать на работу дыхательной мускулатуры, и повлиять на прогрессирование дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Риск развития гипокалиемии у данной группы больных повышен, вследствие необходимости одновременно принимать тиазидные диуретики с β_2 -агонистами, и, возможно, с пероральными глюкокортикостероидами, которые влияют на транспорт калия внутрь клетки и увеличивают его выведение с мочой [61, 96, 133].

Еще одним отрицательным эффектом диуретиков является их способность вызывать метаболический алкалоз у пациентов с гиперкапнией, подавляя тем самым вентиляционные усилия. Учитывая данные особенности, длительный прием тиазидных диуретиков показан, только в случае необходимости, и под контролем электролитного состава крови [28, 59, 60, 108].

Проблемы применения ингибиторов АПФ (иАПФ) у больных с ХОБЛ неоднократно обсуждались. С одной стороны данные препараты не влияют на легочную перфузию и вентиляцию и обладают рядом негипотензивных эффектов, имеющих важное значение при сочетании АГ с ХОБЛ:

- положительное влияние на функцию эндотелия;
- снижение оксидативного стресса;
- улучшение диастолической функции миокарда;
- снижение давления в легочной артерии;
- повышение переносимости физической нагрузки [61, 92, 93].

С другой стороны иАПФ способны повышать уровень брадикинина и вызывать развитие кашля у 10-20% больных. Появление этого эффекта не зависит от дозы и обычно начинается вскоре после назначения. Брадикининовый кашель характеризуется как сухой, стойкий, мучительный. Частота его возникновения у больных ХОБЛ такая же, как у больных без бронхолегочной патологии, и не связана с бронхиальной обструкцией.

Появление данного кашля может расцениваться врачом как обострение ХОБЛ, и приводить к необоснованному усилению терапии [7, 93].

Альтернативой иАПФ являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов-II (БРА). Считается, что они более эффективно и более избирательно блокируют ренин-ангиотензиновую систему и не вызывают кашля, характерного для иАПФ, хотя в литературе имеются единичные данные о том, что лозартан, вследствие ингибирования им оксида азота, может стать причиной кашля у 25% пациентов. По другим данным, БРА хорошо переносятся даже больными с тяжелой степенью ХОБЛ [92, 117].

В национальных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии антагонисты кальция (АК), наряду с БРА, признаны препаратами выбора у больных АГ и ХОБЛ [89]. АК обладают целым рядом положительных эффектов, наиболее значимые из них:

- способность расширять периферические сосуды;
- бронходилатирующее действие [59, 61, 188].

Они особенно эффективны при гипоксическом сужении сосудов и оказывают выраженное снижение давления в легочной артерии. Также АК положительно влияют на бронхоспазм и воспалительный отек слизистой бронхов и снижают образование слизи. Они способны улучшать функцию эндотелия и ингибировать ПОЛ [92, 135].

Однако слишком большие дозы АК способны подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких бронхиальных артериол и в этих случаях могут нарушать вентиляционно-перфузионное соотношение и усиливать гипоксемию [28, 60, 70].

Учитывая все выше сказанное, представляется актуальным включение нелекарственных методов терапии ХОБЛ и АГ в комплексное лечение данной патологии.

1.4 Лазерная терапия в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких

Учитывая данные исследований, проведенных в последнее время, лазеротерапия представляется наиболее актуальным методом в этой области. В последние десятилетия проведено большое количество клиничко-экспериментальных исследований, которые показали, что лазеротерапия обладает уникальными возможностями.

Лазерное излучение – это поток электромагнитных колебаний оптического диапазона. Его основными свойствами являются:

- *монохроматичность* - электромагнитное излучение одной частоты и длины волны;
- *направленность* - очень малое расхождение лазерного луча;
- *поляризация* - характеристика поперечных волн, описывающая поведение вектора электромагнитных полей в плоскости, перпендикулярной направлению распространения светового луча;
- *когерентность* - согласованное протекание во времени нескольких волновых процессов одной частоты и поляризации.

Основные характеристики лазерного излучения применяемого в медицине это:

- *Длина волны излучения:* 0,2 -10 мкм;
- *Частота следования импульсов:* 10-3000 Гц,
- *Мощность постоянного излучения:* 0-10 Вт;
- *Импульсная мощность:* 5-100 Вт;
- *Интенсивность (плотность мощности):* 1-100 Вт/см²[48, 62, 65, 96].

В терапии используют лазерное излучение низкой интенсивности (менее 10 Вт/см²), что сопоставимо с интенсивностью излучения Солнца на поверхности Земли в ясный день. Поэтому такой вид лазерного воздействия называют низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ).

По длине волны НИЛИ можно разделить на три группы: ультрафиолетового (УФ), видимого красного и инфракрасного (ИК) спектров. От длины волны зависит в большей степени глубина проникновения. ИК излучение обладает наибольшей глубиной проникновения, оно может достигать до 6-8 см. Глубина проникновения излучение красного диапазона – до 0,2 см, а при компрессии кожи излучателем увеличивается до 2 см. Самым поверхностным является УФ излучение, глубина его проникновения лишь доли миллиметра [52, 66, 72].

Частота следования импульсов оказывает влияние характер воздействия. В зависимости о частоты излучение может оказывать на один и тот же процесс и стимулирующее, и угнетающее действие [48, 62, 102].

Биологические эффекты воздействия лазерного излучения на организм определяются механизмами взаимодействия излучения с тканями. И зависят не только от характеристик излучения, но и от биологических и физико-химических свойств тканей и органов. Поэтому методики воздействия лазеротерапии определяются в первую очередь по локализации воздействия:

- местно;
- на проекции внутренних органов;
- паравертебрально;
- по акупунктурным точкам;
- внутривенная через специальные световодные инструменты;
- внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК);
- наружное (неинвазивное) лазерное облучение крови [66, 94, 97, 123].

Основными эффектами лазеротерапии на организм при ее использовании в терапевтических целях являются:

- противовоспалительный [79, 77];
- улучший микроциркуляцию крови [33, 122];
- иммуностимулирующий [45, 158, 179];
- анальгезирующий [35, 70];

- трофико-регенераторный [30, 72];
- десенсибилизирующий [40, 71];
- противоотечный [75, 158].

Такое количество различных эффектов объясняется многообразием фотоакцепторов и запускаемых первичных биологических реакций на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях, которые за счет триггерных механизмов преобразуются в системную приспособительную реакцию с ее различными проявлениями на всех уровнях жизнедеятельности организма [52, 85, 102].

До настоящего времени нет единого мнения о механизмах действия НИЛИ на организм, существует лишь несколько гипотез. По одной из них главная роль в механизме действия лазерного излучения на организм принадлежит процессам, происходящим в митохондриях. Под действием лазерного излучения происходит изменение окислительно-восстановительных свойств дыхательной цепи, что приводит к ускорению переноса электронов, главным образом, в молекулах цитохромоксидазы.

Считается, что лазерное излучение может вызвать структурно-функциональные изменения мембран, в результате чего повышается их проницаемость для ионов кальция, активируются аденилатциклазная и АТФ-азная системы, влияющие на биоэнергетику клетки [48, 72, 97].

Согласно другой гипотезе, фотоакцепторами лазерного излучения являются порфирины, содержащиеся в гемопротеидах (гемоглобине, миоглобине, цитохромах, церулоплазмине), а также в металлсодержащих ферментах (каталазах, пероксидазах, супероксидазах). Порфирины повышают активность клеток, что сопровождается увеличением биологически активных соединений, влияющих на многие физиологические процессы [62, 85, 104].

Многие авторы считают, что акцептором ИК излучения, является вода. Лазерное излучение меняет кислотность и электропроводность воды, а также степень в ней растворимости кислорода. Изменения в структуре воды

оказывают свое влияние и на белки, молекулы которых окружены водой, каждая аминокруппа связывает 2,6 молекулы воды [65].

Существует мнение, что еще одним фотоакцептором может являться кислород, находящийся в межлипидном пространстве мембран клеток. Лазерное излучение переводит его в синглетное состояние. В этой форме кислород инициирует ПОЛ, увеличивает проницаемость мембран, ускоряет пролиферацию клеток. Также в возбужденном состоянии он способен повреждать мембраны клеток, что приводит к физиологическим реакциям на уровне целостного организма [33, 65, 97].

Существует еще одна теория, которая основана не на поглощении квантов света фотоакцепторами, а на действии градиентных сил, образующихся при наличии в пространстве градиентов интенсивности излучения. По мнению авторов, данные силы могут повышать парциальную температуру микрочастиц, изменять состав среды и конформацию мембран и ферментов [62, 79, 85].

Действие лазера на организм запускает сложные многоступенчатые процессы, реализация которых происходит по следующим этапам:

1. Первичные эффекты - органические изменения, возникающие непосредственно в облучаемых тканях;
2. Вторичные эффекты - развитие срочной адаптации и компенсаторных реакций, возникающих в результате реализации первичных эффектов.
3. Эффекты "последствия" - развитие долгосрочной адаптации, конструктивизация течения патологических процессов, закрепление компенсаторных реакций [48, 66, 96].

Вследствие того, что максимальная глубина проникновения НИЛИ не превышает нескольких сантиметров, то при неинвазивной методике первичные эффекты развиваются, прежде всего, в коже и доступных слизистых. Избирательное поглощение энергии биомолекулами приводит к активации ферментов – основного звена биостимулирующего эффекта. Энергия лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона поглощается в основном

молекулами кислорода и нуклеиновых кислот. Это приводит к реакциям на молекулярном уровне – ускоряется синтез белка, нуклеиновых кислот и коллагена, увеличивается содержание свободных биомолекул и радикалов, изменяется кислородный баланс и активность окислительно-восстановительных процессов. Это определяет процессы на клеточном уровне - происходит изменение заряда электрического поля клетки, ее мембранного потенциала, повышение пролиферативной активности. В результате изменяется скорость роста тканей, кроветворение, активность иммунной системы и системы микроциркуляции. Затем ответная реакция организма переходит на органический и организменный уровни [41, 52].

В исследованиях применения лазеротерапии было установлено его выраженное положительное действие при хронических заболеваниях органов дыхательной системы. Доказано, что использование ИК излучения при ХОБЛ приводит к:

- ускорению нормализации клинических показателей [87, 96, 104];
- выраженному бронходилатационному эффекту [88, 96];
- улучшению санации бронхиального дерева [77];
- улучшению показателей внешнего дыхания [78, 94, 137];
- удлинению ремиссии [87, 94].

Перечисленные эффекты формируются в результате комплекса ответных реакций. Противовоспалительное действие обусловлено активацией метаболических процессов в очаге воспаления, изменением уровня простагландинов, сокращением фаз воспалительного процесса, повышением кровообращения и улучшением микроциркуляции, а также уменьшением отека ткани. Немаловажное значение имеет стимулирующее влияние лазерного излучения на эндокринную систему, в частности на глюкокортикоидную функцию надпочечников. Воздействие ИК излучения приводит к изменениям в иммунной системе, проявляющимся ее активацией. Это происходит в результате увеличения синтеза иммуноглобулинов, повышения пролиферации

и активации иммунокомпетентных клеток. Репаративное действие формируется в результате улучшения метаболизма клеток, стимуляции образования молекул белка и коллагена, деления фибробластов, также происходит активация окислительно-восстановительных процессов и основных ферментных систем [33, 40, 41].

В результате воздействия лазерного излучения образуются положительные изменения и в сердечно-сосудистой системе. В ряде исследований установлено выраженное действие ИК излучения на течение АГ, оно проявляется снижением показателей артериального давления и улучшением субъективных проявлений. Доказано, что гипотензивный эффект лазерного излучения формируется за счет устранения дисбаланса симпато-адреналовой, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой и других систем, занимающих важное место в формировании и развитии АГ у больных ХОБЛ [23, 52, 122].

ИК излучения оказывает не только тормозящего влияния на симпатическую нервную систему, но и стимулирует парасимпатическую, за счет увеличения ацетилхолина в терминальных отделах аксонов паравертебральных симпатических ганглиев [23, 41].

Помимо прямого гипотензивного действия, лазеротерапия улучшает показатели липидного обмена, активировать противосвертывающую и фибринолитическую системы крови, улучшает микроциркуляцию, за счет раскрытия новых капиллярных и артериальных сосудов в зоне поражения и ускорения внутрисосудистого кровотока [41, 45, 70].

Возникновение и степень выраженности выше перечисленных эффектов лазеротерапии зависит от выбранной методики. Важной особенностью является то, что сочетание нескольких методов, позволяет им существенно дополнить друг друга, так как они не только включают несколько механизмов регулирования и поддержания гомеостаза, но и запускают различные пути их реализации, что способствует возникновению выраженного и максимально

устойчивого эффекта. Учитывая это, представляется актуальным дополнить действие излучения ИК диапазона использованием видимых световых лучей [35, 41, 81, 157].

Хромотерапия, по сути, является разделом лазеротерапии, в котором используют лечебное действие видимых световых лучей с длиной волны 400-760 нм. Видимое излучение – это сложный спектр, который делится на 7 основных гамм:

- фиолетовый - 0,380-0,420 мкм;
- синий - 0,421-0,495 мкм;
- зеленый - 0,496-0,586 мкм;
- желтый - 0,587-0,627 мкм;
- красный — 0,628-0,780 мкм [95].

Действие видимого излучения на организм связано в большей части с адаптационными и биофизическими возможностями цветового зрения человека. Используя глаз как оптическую фокусирующую систему, видимое излучение способно оказывать прямое воздействие на зрительный нерв и ядра зрительных бугров, в результате происходит активация корковых процессов и парасимпатических центров ствола мозга [83].

Видимое излучение оказывает свое влияние и при воздействии на кожу. Оно модулирует функциональные свойства термомеханочувствительных волокон кожи. Изменение их импульсной активности может инициировать сегментарно-рефлекторные и местные реакции активации микроциркуляции, усиления трофики облучаемых органов [95, 110].

Общая реакция организма на лазерное рефлекторное воздействие осуществляется двумя основными путями: нейрогенным и гуморальным. В процесс вовлекается стволочно-диэнцефалическая система, стимулируется синтез адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов. Гуморальные изменения зависят от исходящего фона, в большинстве случаев происходит нормализация состава крови и активация микроциркуляции. На фоне общей

реакции организма, важное значение имеют эффекты, возникающие в отдельных системах и органах, они могут иметь как тонизирующий, так и снижающий тонус характер [66, 85].

Экспериментально доказано, что субпороговая информация, воспринимаемая любыми клетками и специфическими рецепторами, передается, перерабатывается, хранится и реализуется в ЦНС за счет многочисленных условных и безусловных связей [101].

Действие видимого излучения на организм зависит от спектра. Учитывая, что для излучения каждого цвета характерна своя длина волны, то, соответственно, и глубина проникновения индивидуальна для каждого. Глубже всего проникает красный свет, он проходит через всю склеру и взаимодействует с большим количеством нейронов сетчатки, изменяя их активность. Глубина проникновения синего и фиолетового минимальна, они почти полностью поглощаются сетчаткой. Именно от этого и зависит избирательность действия каждого спектра [33, 68].

Каждый цвет оказывает свое специфическое воздействие на организм человека, в том числе на его психоэмоциональное и физиологическое состояние. М.В. Бехтеревым было доказано, что красный и оранжевый цвета оказывают возбуждающее действие, синий и фиолетовый наоборот угнетают, а зеленый и желтый уравнивают процессы возбуждения и торможения.

От эффектов, которые возникают в организме результате воздействия того или иной цвета, зависит область их применения [71].

К примеру, синий свет из-за его мягкого антипролиферативного и цитотоксического действия может использоваться для лечения и профилактики фиброзных заболеваний кожи и рубцов. НИЛИ с длиной волны 470 нм оказывает доказанное влияние на температуру и основной обмен при системном воспалении [33].

Доказано, что под действием зеленого лазерного света происходит однонаправленная активация симпатoadреналовой системы, изменяются

показатели адреналина, норадреналина, дофамина в надпочечниках, сердце и мозге [31].

Лазерное излучение зеленого спектра активирует тромбоциты крови, но с постепенной потерей их естественной реактивности после воздействия светом с высокой энергией (108 Дж) [161].

В проведенных исследованиях было доказано, что НИЛИ с длиной волны 532 нм улучшает реологические свойства крови, оказывает положительное влияние на активность Na^+/K^+ -АТФ-азы в мембранах эритроцитов, а также защищает мембраны эритроцитов от гипотонического гемолиза [171].

Т. Yonezu и S. Kogure продемонстрировали, что максимальное положительное влияние лазерного излучения на мышечное напряжение оказывается при длине волны НИЛИ 532 нм. Также доказано, что данный тип излучения усиливает синтез коллагена фибробластами, стимулирует меланогенез и высвобождение цитокинов [199].

Излучение красного диапазона позволяет ускорить заживление ран и трофических язв, оказывает положительное влияние на гуморальный и клеточный иммунитет, обладает бактерицидным и бактериостатическим действием [30], но может повышать артериальное давление.

В лечении больных ХОБЛ в сочетании с АГ наибольший интерес представляет использование излучения зеленого спектра, так как наиболее выраженное действие зеленый свет оказывает на сердечно-сосудистую, нервную, а также бронхолегочную системы [68, 95]. Основными эффектами его действия являются:

- снижение частоты сердечных сокращений;
- нормализация сосудистого тонуса и кровенаполнения сосудов;
- снижение уровня артериального давления;
- снижение вязкости крови;
- усиление доставки и утилизации кислорода тканями организма;
- улучшение функции внешнего дыхания;

- стимуляция регенерации при различных поражениях;
- умеренное антиспастическое действие;
- уменьшение кожного зуда;
- регуляция метаболизма и гомеостаза;
- компенсирует энергетические потери [33, 62, 71, 95, 115].

Зеленый свет применяют в комплексном лечении гипертонии, головных болей, бронхитов, глаукомы, миопии, дистрофии сетчатки. Его используют при неврозах, стрессах, бессоннице и утомлении [62, 67, 71].

Учитывая выше сказанное, зеленый свет представляется наиболее подходящим для использования его в комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Характеристика материалов и методов исследования

2.1.1 Общая характеристика материалов и методов исследования

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты обследования 108 больных с обострением хронической обструктивной болезни лёгких средней тяжести с сопутствующей артериальной гипертонией 2 стадии, степенью 1-2, риском сердечно-сосудистых осложнений 2-3, поступивших для обследования и лечения в пульмонологическое отделение Воронежской городской клинической больницы №20.

Диагноз хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) устанавливали, согласно Международной классификации Болезней X-пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения и рекомендаций Федеральной программы «Хронические обструктивные болезни лёгких» (2011) на основании данных клинической картины (жалоб: кашель, одышка, продукция мокроты), анамнестических данных о перенесенных заболеваниях и воздействии факторов риска, данных лабораторных исследований, инструментальных данных (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, постбронходилатационное значение ОФВ₁ менее 80% от должного) [32]. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Всероссийского научного общества кардиологов, 2010 [39].

Для строгого сравнения эффективности методов лечения при отборе больных учитывались длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, результаты предшествующего лечения с целью однородности групп больных.

Среди больных было 80 мужчин (74,0%) и 29 женщин (26,0%) в возрасте от 42 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил 56,4±4,8 лет.

Критериями включения в исследуемые группы: стационарные больные обоого пола ХОБЛ средней тяжести, обострение, с сопутствующей артериальной гипертензией 2 стадии, 1-2 степени; возраст - 42-65 лет; длительность заболевания ХОБЛ и артериальной гипертензии более 5 лет.

Критерии исключения: отказ больного от динамического наблюдения, лечения и обследования, дыхательная недостаточность III степени, больные с синдромно схожими заболеваниями – бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК (по NYHA), острый коронарный синдром, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, фотодерматозы.

У всех больных проводился подробный сбор анамнеза и тщательное контролируемое исследование за клиническими проявлениями болезни, с учётом субъективных и объективных показателей. При сборе анамнеза оценивались длительность, фенотип и характер течения ХОБЛ, частота и возможные причины обострений. Уточняли, когда впервые стало повышаться АД, а также уровень его повышения во время обострений ХОБЛ, и вне таковых. Осуществлялся контроль за клиническими и лабораторными признаками, как основного заболевания, так и за функциями других систем организма.

Большое внимание уделялось приверженности больных к табакокурению. Для определения частоты курения использовали индекс курильщика (ИК). Он рассчитывался по формуле: количество выкуриваемых сигарет в день надо умножить на стаж курения (годы) и разделить полученное произведение на 20.

В работе использованы общепринятые клинические, рентгенологические, функциональные, лабораторные исследования:

1. Данные объективного осмотра и обследования больного.
2. Измерение артериального давления (АД).
3. Общеклиническое обследование больных (общий анализ крови, мочи, исследование мокроты).

4. Биохимическое исследование (цитокиновый профиль: ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8).
5. Функциональное обследование внешнего дыхания (компьютерная пикфлоуметрия с оценкой параметров «поток-объём», пробы с бронхолитиками и измерение пиковой объёмной скорости выдоха - ПОС).
6. Определение сатурации крови (SpO₂%).
7. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
8. Электрокардиограмма и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.
9. Суточное мониторирование артериального давления с помощью монитора VPLab МнСДП-2.
10. Эхокардиография на эхосканере Vivid-3 (GE).
11. Тест с физической нагрузкой – 6-ТШХ (тест с 6-ти минутной ходьбой).
12. Ультразвуковое исследование почек.
13. Офтальмоскопия.
14. Консультация невролога.
15. Исследование качества жизни с помощью САТ-теста и опросника SF-36.

2.1.2. Методы клинико-лабораторного обследования больных

Субъективная оценка кашля и одышки

Субъективную оценку кашля и отхождения мокроты проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Ее деления имеют следующие значения:

- 0 – кашель не беспокоит/мокроты нет;
- 1 – кашель едва беспокоит/мокрота отходит легко;
- 2 – кашель беспокоит незначительно/отхождение мокроты требует 1-2 кашлевых усилий;
- 3 – кашель выраженный, но средней степени тяжести/мокрота отходит умеренно, требует неоднократных кашлевых попыток;
- 4,5 – кашель интенсивный, но терпеть можно/мокрота очень трудно отходит требуется несколько кашлевых усилий;
- 6,7,8 – кашель интенсивный/мокрота очень трудно отходит;
- 9 – кашель очень сильный/мокрота практически не отходит;
- 10 – нестерпимо тяжелый кашель/мокрота не отходит.

Больные делали вертикальную метку на каждой шкале соответственно выраженности у него симптомов. Затем измеряли расстояние от начала шкалы до метки в сантиметрах. И чем больше было данное расстояние, тем субъективно тяжелее больной переносил кашель и хуже отходила мокрота.

Степень одышки определяли при помощи *шкалы MRC*. Оценка по данной шкале проводится по 4 бальной системе:

- 0 – одышка не беспокоит;
- 1 – легкая одышка;
- 2 – средняя одышка;
- 3 – тяжелая одышка;
- 4 – крайне тяжелая одышка.

Измерение АД

Разовые измерения АД проводили по стандартной методике.

Точность измерения АД и, соответственно, гарантия диагностики АГ, определения ее степени, зависят от соблюдения правил по измерению АД.

Для измерения АД имеют значение следующие условия:

Положение больного - сидя в удобной позе, рука на столе; манжета накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

Обстоятельства:

- исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием;
- не курить в течение 30 минут до измерения АД;
- отмена приема симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли;
- АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха. В случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует увеличивать до 15-30 мин.

Оснащение:

- размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности руки; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12-13 см и длиной 30-35 см (средний размер);
- стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

Кратность измерения:

- для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений, с интервалом не менее минуты; при разнице >5 мм рт. ст. производят 1 дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается среднее из двух последних измерений;

- для подтверждения повышенного уровня АД должно быть выполнено не менее двух измерений с интервалом между ними не менее недели.

Техника измерения:

- быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт.ст. превышающего САД (по исчезновению пульса);

- АД измеряется с точностью до 2 мм рт.ст.;

- снижать давление в манжете на 2 мм рт.ст. в секунду;

- уровень давления, при котором появляется 1 тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова);

- уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) - ДАД; у детей и при некоторых патологических состояниях у взрослых невозможно определить 5 фазу, тогда следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов;

- если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью; затем измерение повторяют; не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа;

- при первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках. В дальнейшем измерения производят на той руке, где АД выше;

- у больных старше 65 лет, при наличии СД и у получающих антигипертензивную терапию, следует измерить также АД через 2 мин. пребывания в положении стоя;

- целесообразно измерять давление на ногах, особенно у больного до 30 лет; измерять АД на ногах желательно с помощью широкой манжеты (той же, что и у лиц с ожирением); фонендоскоп располагается в подколенной ямке.

Методы определения исследуемых биохимических показателей

Исследование цитокинового профиля в периферической крови пациентов осуществляли с помощью метода иммуноферментного анализа с тест

системами ЗАО «Вектор-Брест» (Новосибирск). Регистрационный номер наборов реагентов для определения ИЛ-4: А-8754, ИЛ-8: А-8763, α -ФНО: А-8756. Исследование проводили в научно-исследовательской лаборатории ВГМА им.Н.Н. Бурденко. Забор крови проводили утром, натощак, из локтевой вены в количестве 5 мл. Взятую кровь центрифугировали 15 минут при скорости 3000 оборотов/мин. Полученную сыворотку крови хранили в морозильной камере при температуре минус 20°C в течение 3х месяцев. Перед постановкой анализа замороженные образцы были быстро разморожены при $t+26^{\circ}\text{C}$ и тщательно перемешаны до однородной консистенции, набор реагентов извлекали из холодильника и прогревали до $t + 23^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин.

Первый этап проведения анализа – подготовка компонентов набора: стрипов, раствора 1, калибровочных и контрольного образцов, концентрата конъюгата №1, концентрата конъюгата №2, рабочего раствора конъюгата №1, рабочего раствора конъюгата №2 и раствора тетраметилбензидина.

Второй этап – проведение иммуноферментного анализа. 1) Во все лунки планшета внесли по 100 мкл раствора для разведения образцов, после чего в первые 7 лунок добавили по 100 мкл калибровочных и контрольного образцов, а в остальные – по 100 мкл исследуемых проб. Стрипы закрыли липкой пленкой и поместили в шейкер ST-3L (фирма ELMi «Sky line») для инкубации и встряхивания образцов при $t 37^{\circ}\text{C}$ и 700 оборотов/мин. на протяжении 120 минут. После окончания инкубации тщательно промыли образцы (5 раз) в вошере «Проплан». 2) Затем внесли в каждую лунку стрипов по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №1, инкубировали в шейкере 60 минут при $t 37^{\circ}\text{C}$ при 700 оборотов/мин и снова промыли от конъюгата №1 в вошере. 3) В каждую лунку стрипов внесли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №2, поместили в шейкер и инкубировали 30 минут при $t 37^{\circ}\text{C}$ при 700 оборотов/мин, затем тщательно отмыли от конъюгата №2 в вошере. 4) Во все лунки внесли по 100 мкл раствора ТМБ. Стрипы поместили в защищенное от света место и оставили при $t 23^{\circ}\text{C}$ на 30 минут. 5) Для остановки реакции в

каждую лунку добавили по 100 мкл стопреагента и через 10 минут измерили оптическую плотность.

Третий этап – регистрация результатов. Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра «УНИПЛАН» фирмы «PICON».

Четвертый этап – учет результатов реакции. Для определения концентрации цитокинов в исследуемых пробах строили калибровочные кривые в координатах: ось абсцисс – концентрация цитокинов (пг/мл), ось ординат – значение оптической плотности образцов. Для этого значение оптической плотности, соответствующее концентрации цитокинов в каждом калибровочном образце, откладывали на прилагаемом в наборе трафарете для построения калибровочного графика. По полученным точкам проводили калибровочную кривую, соединяя их отрезками. Для определения концентрации в анализируемых пробах на оси ординат отмечали значение оптической плотности анализируемого образца. Проводили прямую до пересечения с калибровочной кривой, от полученной точки до пересечения опускали перпендикуляр на ось абсцисс. Точка пересечения и являлась искомым значением концентрации цитокина.

2.1.3. Функциональные методы исследования больных

Методы определения функции внешнего дыхания

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости в группах больных и здоровых лиц исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД) компьютерной флоуметрией с использованием программы для ПЭВМ – ATRDS-Pneumover. 4.3-9406-No-ArcS6-In3 с построением графика «петля поток – объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Оценка показателей проводилась по системе должных величин. Для определения жизненной емкости легких (ЖЕЛ, VC) измеряли объем максимально глубокого вдоха после полного выдоха, если это было невозможно, то измеряли полный выдох после максимально глубокого вдоха. Форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, FVC), объем форсированного выдоха за первую секунду – (ОФВ₁, FEV₁); индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ, FEV₁/ FVC); пиковую объемную скорость выдоха – (ПОС, PEF); максимальную объемную скорость при выдохе 25%, 50%, 75%– (МОС25, МОС50, МОС75, MEF25, MEF50, MEF75) определяли с помощью маневра форсированного выдоха, для этого пациенту предлагалось после спокойного выдоха сделать максимально глубокий вдох и сразу же без паузы выдохнуть весь воздух с максимальным усилием, и продолжить выдох до конца исследования, при этом продолжительность выдоха должна составлять не менее 6 сек. За норму приняты: VC>79,8% должной, FVC>77,9% должной, FEV₁>78,7% должной, FEV₁/ FVC> 85,0%, PEF>73,0%, MEF25>68,5%, MEF50>61,7%, MEF75>55,0% должной.

Позволяет выявлять степень обратимости бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Проводили спирометрию с измерением бронходилатационного ответа на β₂-агонист короткого действия сальбутамол. Спирометр позволяет исследовать основные показатели функции внешнего дыхания – ОФВ₁ и ПСВ, измерение которых проводили до тех пор, пока не получили 3 сходных результата с различиями не более 5% и регистрировали наибольшие

показатели. За должные величины $ОФВ_1$ и ПСВ принимали показатели, рекомендованные Р. Ф. Клементом и соавт. Ответ на бронходилататор определяли через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола, изменения показателей выражали в процентах от исходных величин. Величина прироста $ОФВ_1$, равная или превышающая 200 мл, а также составляющая 12% от должного, считалась положительным бронходилатационным ответом.

Суточное мониторирование артериального давления

Наряду с разовыми измерениями АД, всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления при поступлении и после комплексного лечения с использованием аппарата ВРLab МнСДП-2. Одной из наиболее важных характеристик систем для суточного мониторирования АД является точность измерения артериального давления. Каждому больному мониторирование выполняли дважды: при поступлении и по окончании курса лазеротерапии. Проводился индивидуальный подбор манжетки. Аппарат устанавливался в 10-11 часов утра, мониторирование продолжалось не менее 26 часов. Первые 2 часа исследования не анализировались, т.к. величина АД в течение этого срока в большой степени зависит от самой процедуры установки мониторной системы, что в определенной мере воспринимается как стрессовая ситуация.

В период бодрствования, в течение дня проводили измерения каждые 15 минут; в ночные часы - каждые 30 минут. В ранние утренние часы - каждые 15 минут, для того, чтобы оценить характер и скорость его повышения утром. Регистрацию АД во время суточного мониторирования проводили на «нерабочей» руке пациента, однако при обнаружении у больного разницы в величине АД более 10 мм. рт. ст., регистрацию показателей проводили на руке с большими значениями давления.

Пациент в течение всего времени мониторирования АД вел дневник, в котором отражал физическую, умственную, эмоциональную нагрузку (ее интенсивность, время выполнения - начало и окончание), изменение в

самочувствию в течение суток, время приема пищи, лекарственных средств, время отхода ко сну, время пробуждения. Данные дневника учитывались при анализе показателей суточного мониторирования АД.

Оценивали следующие показатели:

1. среднедневное и средненочное систолическое АД (САД)
2. среднедневное и средненочное диастолическое АД (ДАД)
3. среднедневную и средненочную вариабельность систолического АД (ВСАД)
4. среднедневную и средненочную вариабельность диастолического АД (ВДАД)
5. среднедневной и средненочной индекс времени систолического АД (ИВСАД)
6. среднедневной и средненочной индекс времени диастолическое АД (ИВДАД)
7. величину утреннего подъема систолического АД (ВУПСАД)
8. величину утреннего подъема диастолического АД (ВУПДАД)
9. среднюю скорость утреннего подъема систолического АД (СУПСАД)
10. среднюю скорость утреннего подъема диастолического АД (СУПДАД)
11. степень ночного снижения систолического АД (СНССАД)
12. степень ночного снижения диастолического АД (СНСДАД)

За норму принимали следующие показатели СМАД:

Среднедневные	Средненочные	Показатели утренней динамики АД
САД < 140 мм.рт.ст.	САД < 120мм.рт.ст.	САД < 140 мм.рт.ст.
ДАД < 90мм.рт.ст.	ДАД < 70мм.рт.ст.	ВУПСАД < 56,5мм.рт.ст.
ВСАД < 15мм.рт.ст.	ВСАД < 14 мм.рт.ст.	ВУПДАД < 36 мм.рт.ст.
ВДАД < 12мм.рт.ст.	ВДАД < 12мм.рт.ст.	СУПСАД < 10 мм.рт.ст/ ч
ИВСАД < 20%	ИВСАД < 10%	СУПДАД < 6 мм.рт.ст/ ч.
ИВ ДАД < 15%	ИВДАД < 10%	СНСДАД 10-22%
	СНССАД 10-22%	

Методика ультразвукового исследования сердца

Ультразвуковое исследование сердца проводили на VIVID-3 в положении больного лежа на спине и на левом боку в М-модальном и DD-, CW-, PW-режимах в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик.

Исследование начинали из парастернальной позиции в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельно короткой оси левого желудочка и в В-режиме. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех кардиоциклов, а затем усреднялись. Затем использовали верхушечный (апикальный) доступ: датчик устанавливали в области верхушечного толчка, определенного визуально или пальпаторно. Использовался также и эпигастральный (субксийфодальный) доступ: датчик располагался непосредственно под мечевидным отростком. Этот доступ особенно информативен у больных с ХОБЛ, когда может быть затруднено исследование из первых двух доступов.

Из параметров функции левого желудочка, получаемых с помощью М-модальной эхокардиографии, измеряли:

- КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, см;
- КСР – конечный систолический размер левого желудочка, см;
- КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, мл;
- КСО – конечный систолический объем левого желудочка, мл;
- dt – время сокращения левого желудочка;
- УО – ударный объем, мл;
- МОК – минутный объем кровообращения, мл;
- СИ – сердечный индекс, мл/м²;
- УИ – ударный индекс, мл/м².

Рассчитывали показатели центральной гемодинамики по общеизвестным формулам, приведенным ниже.

Все объемы ЛЖ рассчитывали по формулам, предложенным Teicholz: $V = ((7/2,4+D)) * D^J$, где D – диаметр полости ЛЖ в см в систолу или в диастолу.

Для определения УО рассчитывали значения КДО и КСО (УО представляет собой разность между КДО и КСО).

Зная показатели УО, вычисляли значения МОК, являющегося важным показателем состояния центральной гемодинамики, по формуле: $МОК = УО * ЧСС$, где ЧСС – частота сердечных сокращений.

Сердечный индекс (СИ) представляет собой отношение сердечного выброса к площади поверхности тела (ППТ) – $СИ = МО/ППТ$. Ударный индекс (УИ) рассчитывали как соотношение ударного объема (УО) и площади поверхности тела (ППТ).

О сократительной способности ЛЖ судили по следующим показателям:

ФВ – фракция выброса, %;

ФУ – степень систолического укорочения переднезаднего размера, %;

Сокр. ЛЖ – скорости циркулярного укорочения волокон миокарда, окр/с.

Расчеты проводились по приводимым формулам:

$ФВ = УО/КДО * 100\%$ (в норме составляет более 60-65%).

Расчет фракции укорочения волокон миокарда (ФУ) производился по формуле (Teichols):

$ФУ = (КДР - КСР) / КДР * 100\%$ (в норме $> 30\%$ и является высокоинформативной).

$ММЛЖ = 1,04 * [(ТМЖПЗ + ТЗСЛЖЗ - КДРЗ) - КДРЗ]З - 13,6$ (г), г/площадь поверхности тела, м².

ТЗС – толщина задней стенки, см.

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см.

Площадь поверхности тела определялась по номограммам.

Скор. ЛЖ = $ФУ/ск$, окр/с, в норме скор. ЛЖ $> 1,1$ окр/с и наиболее точно характеризует состояние сократительной функции желудочков.

Электрокардиографическое исследование

Электрокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппаратов «SHILER» и «MAC 1200-ST».

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось на аппарате «Кардиотехника 04-8», оценивая индекс ишемии миокарда (Мкв х мин) – интегральный показатель депрессии сегмента ST умноженный на продолжительность ишемических изменений.

Функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы

Тест с шестиминутной ходьбой (6 ШМТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом. Пациенты проинструктированы о целях теста, предлагалось ходить по измеренному коридору в своём собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. Пациентам разрешалось останавливаться, отдыхать во время теста, однако они должны были возобновить ходьбу, когда сочтут возможным. Тест прекращался при возникновении очень тяжёлой одышки, боли в грудной клетке, головокружении, боли в ногах.

2.1.4 Исследование качества жизни

Для оценки качества жизни больных ХОБЛ с АГ использовались оценочный тест САТ (COPD Assessment Test) (P.W. Jones, 2009) и «Краткий вопросник оценки статуса здоровья» (официальная русскоязычная версия 36-Item MOS Short-Form Health Survey (MOSSF-36). Сегодня именно SF-36 считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ. Методика была тщательно валидизирована при исследовании лиц, относящихся к различным популяциям [152].

Опросник SF-36 позволяет [129,142]:

- оценивать и проводить сравнения КЖ у респондентов с различной патологией;
- оценивать КЖ у практически здоровых респондентов (относительная норма) и проводить сравнения с КЖ у больных;
- оценивать влияние на КЖ различных здравоохранительных инициатив;
- оценивать влияние на КЖ лечебных программ, рассчитанных на длительный, до года и более, срок;
- проводить эпидемиологические исследования в различных регионах.

Опросник состоит из 11 разделов, результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Общее состояние здоровья (ОЗ, GH) – оценка больным своего состояния в настоящий момент и перспектив лечения.
2. Физическая активность (ФА, PF), отражающая степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).
3. Роль физического (РФ, RP) состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4. Роль эмоционального (РЭ, RE) состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.)

5. Социальная активность (СА, SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

6. Боль (Б, BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

7. Жизнеспособность (ЖС, VT), подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

8. Психическое здоровье (ПЗ, MH), характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Оценочный тест САТ позволяет оценить влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациентов. Прост в заполнении, краток и удобен в применении, позволяет выявить те аспекты проявлений болезни, которые плохо отражаются с помощью инструментального исследования. Вопросник САТ состоит из восьми пар утверждений, которые противоположны относительно друг друга. Пациенту предлагается оценить по пятибалльной шкале выраженность кашля, одышки, мокроты, сдавления в груди, ограничение повседневной деятельности, чувство уверенности вне дома, качество сна и количество энергии. Общая сумма баллов позволяет оценить степень влияния ХОБЛ на жизнь пациента.

2.1.5 Методы статистической обработки результатов исследования

Для анализа данных использовались статистические пакеты Statistical10 фирмы StatSoft фирмы MathSoft.

Первоначально выполнялись расчеты описательных статистик для вычисления средних значений, моды, стандартного отклонения, асимметрии, эксцесса и коэффициента вариации анализируемой выборки. При этом для оценки характера распределения использовались графический метод построения диаграмм и критерий Колмогорова-Смирнова. В случае если последний критерий был статистически не значимым, распределение считалось нормальным.

Для оценки значимости различий между средними выборочными значениями использовался критерий Стьюдента (t-критерий) при попарном сравнении выборок.

Для более глубокого анализа полученных данных, в ходе работы был создан ряд одномерных и многомерных регрессионных моделей, позволявших проводить оценку динамики и в дальнейшем осуществлять прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. Регрессионные модели дают возможность не только выразить количественное влияние факторов на изучаемый показатель, но и предсказать значение функции и, следовательно, оценить возможности управления анализируемым показателем с использованием различных терапевтических подходов.

2.2 Клиническая характеристика больных

В проведенном исследовании участвовали 108 пациентов, проходивших лечение в пульмонологическом отделении БУЗ ВО ВГКБ № 20. Всем больным был установлен диагноз: «Хроническая обструктивная болезнь легких, средней степени тяжести, обострение, с сопутствующей артериальной гипертонией 2 стадии, степенью 1-2, риском сердечно-сосудистых осложнений 2-3.

При постановке диагноза руководствовались Рекомендациями Европейского Респираторного Общества и Американского Торакального Общества по диагностике и лечению ХОБЛ (GOLD 2011) и Российскими рекомендациями Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2010г). Диагнозы установлены согласно Международной классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения.

Каждый пациент был ознакомлен со структурой, целями и задачами проводимого исследования и дал добровольное согласие на участие в нем, а так же на проведение необходимых диагностических и лечебных процедур. Обследование больных проходило в 3 этапа: до начала лечения, сразу после него и через 6 месяцев, для оценки катamnестических данных.

Всего обследовано 80 мужчин и 29 женщин в возрасте от 42 до 65 лет. Все больные были разделены на 3 группы:

1 группа – основная – 56 человек (42 мужчины и 14 женщины), получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с комбинированной лазеротерапией;

2 группа – контрольная – 36 человек (25 мужчин и 11 женщин), получавших только стандартную медикаментозную терапию;

3 группа – плацебо – 16 человек (12 мужчин и 4 женщины), которым, помимо стандартного медикаментозного лечения, проводились сеансы, имитирующие лазеротерапию (Рис. 1).

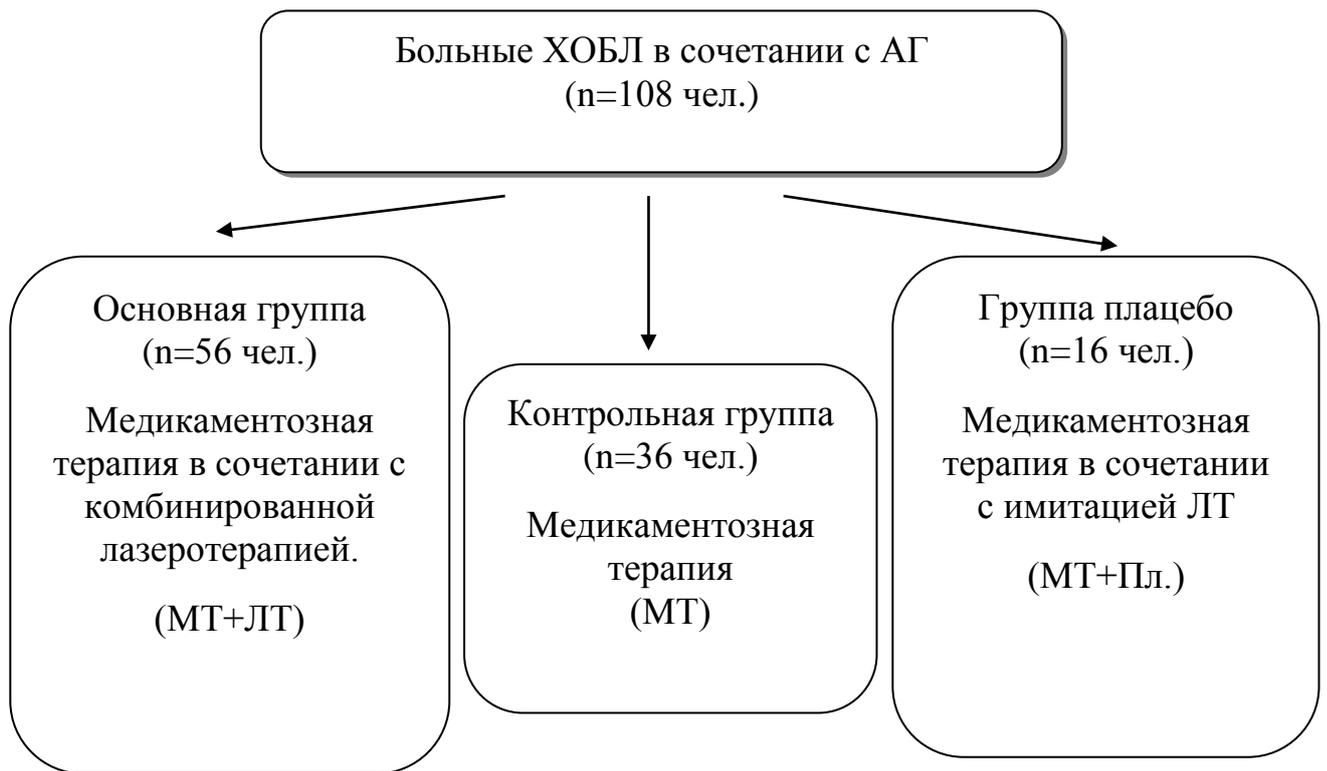


Рис.1 Распределение больных по группам

В ходе исследования, на каждого больного заполнялась индивидуальная карта наблюдения, в которой отмечались все анамнестические данные, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для проведения строгого сравнения эффективности различных методов лечения, необходимо установить однородность групп по основным признакам, которые могут повлиять на исход заболевания.

Сопоставив группы больных по полу, мы выявили, практически полное совпадение процентного соотношения мужчин и женщин во всех группах.

При анализе данных больных по возрастному показателю было установлено, что средний возраст больных – $56,4 \pm 4,8$ лет. Наименьшее количество больных находилось в группе тех, кому меньше 50 лет. Во всех группах преобладали лица в возрасте от 50 до 60 лет: 63%, 57%, 60% соответственно.

Таблица 3

Распределение больных по полу

Кол-во больных	МТ+ЛТ, n = 25 чел.		МТ, n = 36 чел.		МТ+Пл., n = 16 чел.	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
%	75	25	69	31	75	25
Абс. ч.	42	14	25	11	12	4

Таблица 4

Распределение больных по возрасту

Показатели	МТ+ЛТ, n = 25 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.
ср.возраст	56,7±3,5	58,0±1,5	55,6±2,2
<50лет	15%	8%	12%
50-60 лет	63%	57%	60%
> 60лет	22%	35%	28%

Продолжительность заболевания ХОБЛ у обследуемых больных была от 4 до 25 лет, составив в среднем в группах - 10,7±1,2лет, 9,8±2,0 лет, 9,7±1,1 лет соответственно.

Длительность артериальной гипертензии в группах составила 8,8±1,1 лет, 9,3±1,9 лет, 9,2±1,7 лет соответственно.

Сроки госпитализации больных ХОБЛ с АГ от начала обострения представлены в таблице 5.

Было установлено, что из 108 обследованных больных, 57 человек являются курильщиками. Индекс курильщика (ИК) в среднем составляет 10 пачка/лет. При этом соотношение количества курящих в разных группах не имело статистически значимых отличий.

Таблица 5

Сроки госпитализации больных ХОБЛ с АГ

Дни	Всего больных, n=108 чел.	
	Абс.ч.	%
1 – 3	14	13,0
4 – 6	78	72,2
7 – 9	12	11,1
Свыше 10	4	3,7
Всего	108	100,0

Таблица 6

Приверженность больных к табакокурению

Показатели	МГ+ЛГ, n = 25 чел.	МГ, n = 36 чел.	МГ+Пл., n = 16 чел.
ИК	10,5	10,5	10
Кол-во курящих	53%	53%	50%

Анализ соматического статуса больных показал, что 63% пациентов имели сопутствующую патологию. Из них у 46% больных была выявлена ангиопатия сетчатки, у 2% - хронический панкреатит, от желчнокаменной болезни страдали 9% больных, а от хронического гастрита – 10%. У 3% больных был установлен диагноз - язвенная болезнь желудка, у 2% - мочекаменная болезнь и аденома предстательной железы. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в разных группах не имела статистически значимых отличий.

Анализ анамнестических данных показал, что работа 63,8% (69 больных) была связана с такими вредными условиями труда, как запылённость, загазованность рабочих мест, частые перепады температуры, сквозняки. У 12,0% (13 больных) отмечена отягощённая наследственность по заболеваниям лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма, другие заболевания лёгких отмечены у 1 или обоих родителей обследуемых), у 22,2% (24 больных) – по заболеваниям

сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, другие заболевания).

Основными причинами, вызвавшими обострение ХОБЛ, были: острые респираторно-вирусные инфекции – 56 больных (51,9%), обострение хронических заболеваний верхних дыхательных путей – 18 человек (16,7%), переохлаждение – 12 человек (11,1%), у 22 больных (20,4%) причину установить не удалось.

Количество больных с различными фенотипами ХОБЛ в сравниваемых группах не имело статистически значимых отличий ($p>0,1$).

У всех больных было отмечено повышение артериального давления, и всем им был выставлен диагноз артериальной гипертензии 2 степени. Средние значения показателей артериального давления (АД) до начала лечения достоверно не отличались в исследуемых группах. Средние значения показателей систолического и диастолического давления в группах составили соответственно: систолического – $169,2\pm 12,4$ мм рт. ст., $164,8\pm 8,4$ мм рт. ст., $167,9\pm 11,2$ мм рт. ст.; диастолического – $100,2\pm 2,1$ мм рт. ст., $101,1\pm 1,5$ мм рт. ст., $98,9\pm 3,2$ мм рт. ст. ($p>0,1$).

Частота основных клинико-лабораторных признаков у больных представлена в таблице 7.

Больные предъявляли жалобы на кашель (100%), чаще со слизистой мокротой (67,6%), одышку (94,4%), слабость (97,2%), повышение температуры (45,4%), головную боль (92,6%), шум в голове (87,0%), приступы сердцебиений (60,2%), пульсацию в голове (68,5%), нарушение сна (78,7%).

При объективном исследовании больных чаще регистрировалось тахипноэ (90,7%), расширение передне-заднего размера грудной клетки (69,4%), аускультативно ослабленное дыхание с удлинённым выдохом (65,7%), сухие хрипы (77,8%), систолический шум на верхушке (47,2%).

Таблица 7

Частота клинико-лабораторных признаков у обследованных больных (в%)

Симптомы	Больные ХОБЛ и АГ	
	абс. число	%
Жалобы		
Одышка	102	94,4
Кашель сухой	35	30,6
Кашель влажный	73	67,6
Потливость	44	40,7
Повышение температуры	49	45,4
Слабость, утомляемость	105	97,2
Головная боль	100	92,6
«Шум» в голове	94	87
Мелькание «мушек перед глазами»	85	78,7
«Пульсация» в голове	74	68,5
Сердцебиение, перебои в работе сердца	65	60,2
Раздражительность	68	62,9
Нарушения сна	85	78,7
Объективные данные		
Тахипноэ	98	90,7
Тахикардия	31	28,7
Цианоз	37	34,3
Расширение передне-заднего размера грудной клетки	75	69,4
Изменение перкуторного звука	52	48,1
Жесткое дыхание	18	16,7
Ослабленное дыхание с удлинённым вдохом	71	65,7
Сухие хрипы	84	77,8
Влажные хрипы	18	16,7
Систолический шум на вершине	51	47,2
Лабораторные данные		
Лейкоцитоз	57	52,8
Ускоренная СОЭ	68	62,9
Увеличение содержания СРБ	62	57,4

Среди лабораторных признаков у больных были отмечены лейкоцитоз (52,8%), ускоренная СОЭ (62,9%), увеличение содержания СРБ (57,4%). Сопоставление данных о клинических симптомах заболевания, не выявило статистически значимой разницы между группами по данному признаку.

Таблица 8

Выраженность клинических симптомов у больных ХОБЛ с АГ

Показатели	МТ+ЛТ, n = 25 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.
Одышка (ш.МРС)бал.	2,61±0,14	2,47±0,14	2,63±0,18
Кашель, баллы	3,04±0,11	3,17±0,11	2,75±0,19
Мокрота,баллы	2,16±0,13	2,06±0,13	2,44±0,20

Достоверных межгрупповых различий в группах больных ХОБЛ с АГ по основным клиническим и лабораторно-функциональным признакам не было выявлено ($p > 0,1$).

Таблица 9

Показатели ФВД у больных ХОБЛ с АГ до лечения ($M \pm m$)

Показатели ФВД (%)	Больные ХОБЛ и АГ, n = 108 чел.		
	МТ+ЛТ, n = 56 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.
ЖЕЛ	68,4 ± 9,5*	69,7 ± 7,2*	70,9 ± 71,4*
ФЖЕЛ	58,6 ± 10,2**	58,4 ± 11,2**	62,2 ± 9,4*
ОФВ ₁	56,9 ± 5,1**	57,5 ± 7,6**	57,0 ± 6,7*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	59,7 ± 5,6**	61,2 ± 3,5**	62,9 ± 4,7**
ПОС выд.	48,1 ± 11,3**	50,9 ± 11,1**	50,0 ± 8,4*
МОС ₂₅	41,6 ± 11,9*	47,0 ± 11,4*	44,2 ± 6,8*
МОС ₅₀	39,0 ± 11,1*	41,4 ± 7,8*	39,1 ± 6,1*
МОС ₇₅	43,1 ± 8,5*	45,6 ± 7,7*	42,2 ± 8,0*

* достоверность отличий от нормальных значений ($p < 0,05$)

** достоверность отличий от нормальных значений ($p < 0,001$)

Достоверные нарушения средней степени тяжести были выявлены до лечения по показателям функции внешнего дыхания у всех обследуемых больных в группах, что представлено в таблице 9.

Величина прироста $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола составила в группах от 4,8 и 5,1% ($p < 0,01$). Прирост ПСВ был недостоверен в исследуемых группах ($p > 0,1$).

Результаты пробы с бронхолитиком, проведенной в исследуемых группах представлены в таблице 10, из которой видно, что величины прироста ПСВ были недостоверны в обеих группах, а прирост $ОФВ_1$ был достоверен, но незначителен, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 10

Результаты пробы с бронхолитиком-сальбутамолом
в исследуемых группах (%) ($M \pm m$)

Показатели	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.	
	МТ+ЛТ, n = 56 чел.	МТ, n = 52 чел.
До ингаляции сальбутамола		
ПСВ %	51,42 ± 5,31*	49,14 ± 4,81*
$ОФВ_1$	48,41 ± 4,53*	47,53 ± 5,78*
После ингаляции сальбутамола		
Прирост ПСВ %	5,7 ± 1,21*	5,6 ± 0,83
Прирост $ОФВ_1$ %	4,81 ± 2,23*	4,1 ± 11,2*

*- достоверность отличий от нормальных значений ($p < 0,05$).

Исследование цитокинового профиля показало достоверное увеличение как провоспалительных цитокинов в крови у больных ХОБЛ с АГ: ИЛ-8 до 9,8 нг/мл и α -ФНО – до 22,3 нг/мл, так и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 – до 2,9 нг/мл ($p < 0,05$) (таблица 11)

Таблица 11

Концентрация цитокинов в крови у больных ХОБЛ до лечения ($M \pm m$)

Показатели	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.	
	МТ+ЛТ, n = 56 чел.	МТ, n = 52 чел.
ИЛ-4, ng/ml	$2,9 \pm 0,3^*$	$2,7 \pm 0,2^*$
ИЛ-8, ng/ml	$9,8 \pm 0,5^*$	$7,8 \pm 0,4^*$
α ФНО, ng/ml	$20,3 \pm 0,9^*$	$22,3 \pm 0,1^*$

*- достоверность отличий от нормальных значений ($p < 0,05$).

Всем больным проводился тест с 6-ти минутной ходьбой. Анализ данных показал выраженное снижение толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ с АГ (таблица 12).

Таблица 12

Показатели параметров физической активности бШМТ
в исследуемых группах больных до лечения ($M \pm m$)

Группы больных	Показатели бШМТ (в метрах)
Больные ХОБЛ, получавшие МТ+ЛТ, n = 56 чел.	$310,3 \pm 39,8^*$
Больные ХОБЛ, получавшие МТ, n = 36 чел.	$316,9 \pm 38,4^*$
Больные ХОБЛ, получавшие МТ+Пл., n = 16чел.	$305,1 \pm 44,3^*$

*- достоверность отличий от нормальных значений ($p < 0,05$).

Для определения степени тяжести артериальной гипертензии, variability артериального давления в течение суток, проводилось суточное мониторирование артериального давления у больных в исследуемых группах (таблица 13).

Показатели суточного мониторинга АД у больных исследуемых групп до лечения (М ±δ)

Показатели	Всего больных, n = 108 чел.		
	МТ+ЛТ, n = 56 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.
САДд мм рт.ст	168,18 ± 6,70	169,03 ± 8,83	165,9 ± 10,79
ДАДд мм рт.ст	102,23 ± 6,39	103,65 ± 8,04	103,87 ± 6,79
САДн мм рт.ст	138,05 ± 7,67	138,45 ± 7,99	138,70 ± 10,91
ДАДн мм рт.ст	85,5 ± 7,55	86,57 ± 5,55	87,36 ± 8,22
Вариабельность САДд мм рт.ст	16,8 ± 0,09	16,0 ± 0,3	15,8 ± 1,2
Вариабельность ДАДд мм рт.ст	11,4 ± 0,3	12,0 ± 1,0	12,5 ± 0,7
Вариабельность САДн мм рт.ст	14,3 ± 1,2	13,9 ± 0,7	13,0 ± 1,7
Вариабельность ДАДн мм рт.ст	9,4 ± 0,3	10,5 ± 0,5	9,7 ± 0,3
Индекс времени САДд %	67,4 ± 4,3	68,1 ± 5,0	66,3 ± 4,7
Индекс времени ДАДд %	57,4 ± 3,8	58,4 ± 3,7	55,4 ± 5,0
Индекс времени САДн %	80,1 ± 3,7	84,7 ± 3,8	83,7 ± 7,1
Индекс времени ДАДн %	60,1 ± 4,5	61,4 ± 5,1	60,8 ± 3,1
Степень ночного снижения САД %	8,3 ± 0,9	8,5 ± 0,4	8,4 ± 0,15
Степень ночного снижения ДАД %	8,4 ± 0,2	8,5 ± 0,3	8,4 ± 0,3
Величина утреннего подъема САД мм рт.ст	51,4 ± 4,9	53,8 ± 5,0	52,1 ± 3,7
Величина утреннего подъема ДАД мм рт.ст.	38,4 ± 3,8	32,1 ± 4,9	30,7 ± 5,4

Полученные данные свидетельствуют о повышении в группах больных ХОБЛ с АГ средних значений АД, индексов времени повышения как систолического, так и диастолического АД, повышение вариабельности АД.

Таблица 14

Показатели суточного ритма АД в исследуемых группах до лечения

Тип кривой АД	МТ+ЛТ, n = 56 чел.				МТ, n = 36 чел.				МТ+Пл., n = 16 чел.			
	САД		ДАД		САД		ДАД		САД		ДАД	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Dipper	11	19,7	11	19,7	8	22,2	8	22,2	3	18,7	3	18,7
Non-dipper	31	55,8	36	64,3	219	52,8	213	63,9	9	56,38	110	68,75
Night-peaker	14	25,0	29	16,0	9	25,0	5	13,9	4	25,0	2	12,5
Over-Dipper	-		-		-		-		-		-	

При анализе суточного ритма АД выявлено, что наблюдались больные со следующими типами: dipper 19,7% , 22,2%, 18,7% , non-dipper 55,8%, 64,3%, 52,8%, 63,9%, 56,38% , 68,75% , night-peaker 25%, 16,0%, 13,9%, 12,5% соответственно в группах. Таким образом, большую часть составили пациенты с недостаточной степенью снижения ночных показателей артериального давления (таблица 14).

Для определения степени выраженности дыхательной недостаточности определяли сатурацию кислородом артериальной крови, с помощью портативного напалечного пульсоксиметра MD300C1 (NIKSU). При ДН I степени значение SpO₂ должно быть <94% , при III степени - SpO₂ < 90%. Установлено, что степень сатурации крови кислорода в группах в среднем находилась на нижней границе нормы (таблица 15).

Учитывая, что частыми жалобами у больных ХОБЛ с АД были перебои в работе сердца, приступы сердцебиения, всем пациентам в изучаемых группах проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Полученные результаты укладываются в общую картину систолической перегрузки левого желудочка, которая является прямым следствием АГ (табл. 16).

Таблица 15

Показатели насыщения крови кислородом у больных ХОБЛ с АГ
до лечения (M ± m)

	MT+ЛТ, n = 56 чел.	MT, n = 36 чел.	MT+Пл., n = 16 чел.
SpO ₂ %	92,27 ± 0,17	93,14 ± 0,71	92,78 ± 0,5

Таблица 16

Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных
ХОБЛ с АГ до лечения

Показатели	MT+ЛТ, n = 56 чел.	MT, n = 36 чел.	MT+Пл., n = 16 чел.
Наличие желудочковых аритмий (%)	76,5	81,3	78,4
Эпизоды наджелудочковой тахикардии (%)	28,2	29,4	30,1
Суточное количество наджелудочковых ЭС	264,3± 28,3	285,6± 33,8	260,4± 25,7
Наличие желудочковых ЭС (%)	80,4	82,5	78,4
Суточное количество желудочковых ЭС	100,1±16,3	94,2± 18,1	112,5 ± 24,5
Максимальные градации желудочковых ЭС, баллы	1,6 ± 0,1	1,1± 0,4	1,6± 0,4
Средняя ЧСС за сутки	84,4± 7,4	88,5± 6,7	78,4± 4,8
Кол-во эпизодов депрессии сегмента ST за сутки	1,98 ± 0,89	2,02± 0,37	2,2± 0,23
Общая продолжительность депрессии сегмента ST за сутки, мин.	4,2± 0,8	5,0± 1,4	4,1± 1,3

При исследовании качества жизни с помощью опросника SF-36, в группах больных ХОБЛ с АГ были отмечены достоверно более низкие показатели по основным шкалам: физической активности (до 48,43), социальной активности (до 47,66), ограничение жизнедеятельности физическими (56,56) и эмоциональными проблемами (41,66). Было отмечено также ухудшение психического здоровья (43,62) и на этом фоне снижение жизнеспособности (34,03) и общего состояния здоровья (до 49,72) (табл. 17).

Характеристика качества жизни у больных ХОБЛ с АГ до лечения ($M \pm \delta$)

Шкалы	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108		
	MT+ЛГ, n = 25 чел.	MT, n = 36 чел.	MT+Пл., n = 16 чел.
Физическое функционирование PF	50,62±15,08*	48,75 ± 12,56*	48,43 ± 17,67*
Ролевое физическое функционирование, RP	59,25±20,83*	56,81 ± 20,18*	56,56 ± 23,22*
Общее состояние здоровья, GH	50,78±16,13*	49,72 ± 14,29*	54,38 ± 16,52*
Жизнеспособность, VT	34,18±7,06*	34,03 ± 6,74*	37,81 ± 5,76*
Социальное функционирование SF	55,34±18,42*	52,43 ± 17,63*	47,66 ± 18,38*
Ролевое эмоциональное функционирование, RE	48,47±24,47*	48,15 ± 24,49*	41,66 ± 22,77*
Психическое здоровье, MI	46,19±12,91*	45,53 ± 14,99*	43,62 ± 16,54*
Интенсивность боли, BP	29,49±12,55*	28,89 ± 14,69*	31,69 ± 12,87*

* достоверное изменение, по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$)

Анализ данных САТ-теста до лечения показал значения $19,59 \pm 3,21$ балла, $20,06 \pm 3,34$ балла, $19,37 \pm 4,09$ балла соответственно в группах. При этом показатели в группах были недостоверны между собой ($p > 0,1$).

Таким образом, сопоставив группы больных по результатам полученных исследований, а также по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии и количеству выкуриваемых сигарет, выявили их однородность по основным признакам, которые могут повлиять на исход заболевания. Это делает возможным проведение строгого сравнения эффективности различных методов лечения.

2.3 Методы лечения

Все пациенты получали необходимую базисную медикаментозную терапию, соответствующую современным медицинским стандартам. В зависимости от тяжести течения, стадии и фенотипа заболевания в лечении ХОБЛ применялись: М-холинолитики длительного действия (тиотропиум бромид - 18 мкг в сутки); М-холинолитики короткого действия (ипратропиум бромид – 160 мкг в сутки) или β_2 -агонист короткого действия (фенотерол 200-400 мкг в сутки) или комбинированные препараты (беродуал) по требованию; в случае необходимости применяли ингаляционные ГКС, продолжительность их приема не превышала 2-3 дней; также по показаниям назначалась муколитическая и антибактериальная терапия.

Для лечения АГ применялись: иАПФ - Лизиноприл 10 мг/сутки, при непереносимости заменяли на блокаторы ангиотензиновых рецепторов II – Лозартан 100 мг в сутки; тиазидоподобные диуретики – Индапамид 2,5 мг в сутки; блокаторы Са-каналов - Амлодипин 5 мг/сут; применялись следующие комбинации препаратов: иАПФ + тиазидный диуретик; иАПФ+ блокатор Са-каналов. Процентное соотношение больных, получавших различные типы гипотензивной терапии, было одинаково во всех исследуемых группах.

Больным основной группы проводились процедуры ЛТ с помощью аппарата «Мустанг 2000». Он представляет собой устройство, состоящее из базового блока (блока питания и управления) и сменных выносных излучателей (излучающих головок). Аппарат имеет 4 канала для подключения излучающих головок с возможностью независимой установки параметров (частоты, мощности излучения и времени процедуры) для каждого канала. «Мустанг-2000» содержит встроенный фоторегистратор, который позволяет измерять мощность излучения всех типов головок. При измерении мощности излучения аппарат автоматически определяет тип используемой головки, длину волны излучения и выводит на цифровой дисплей значение мощности излучения.

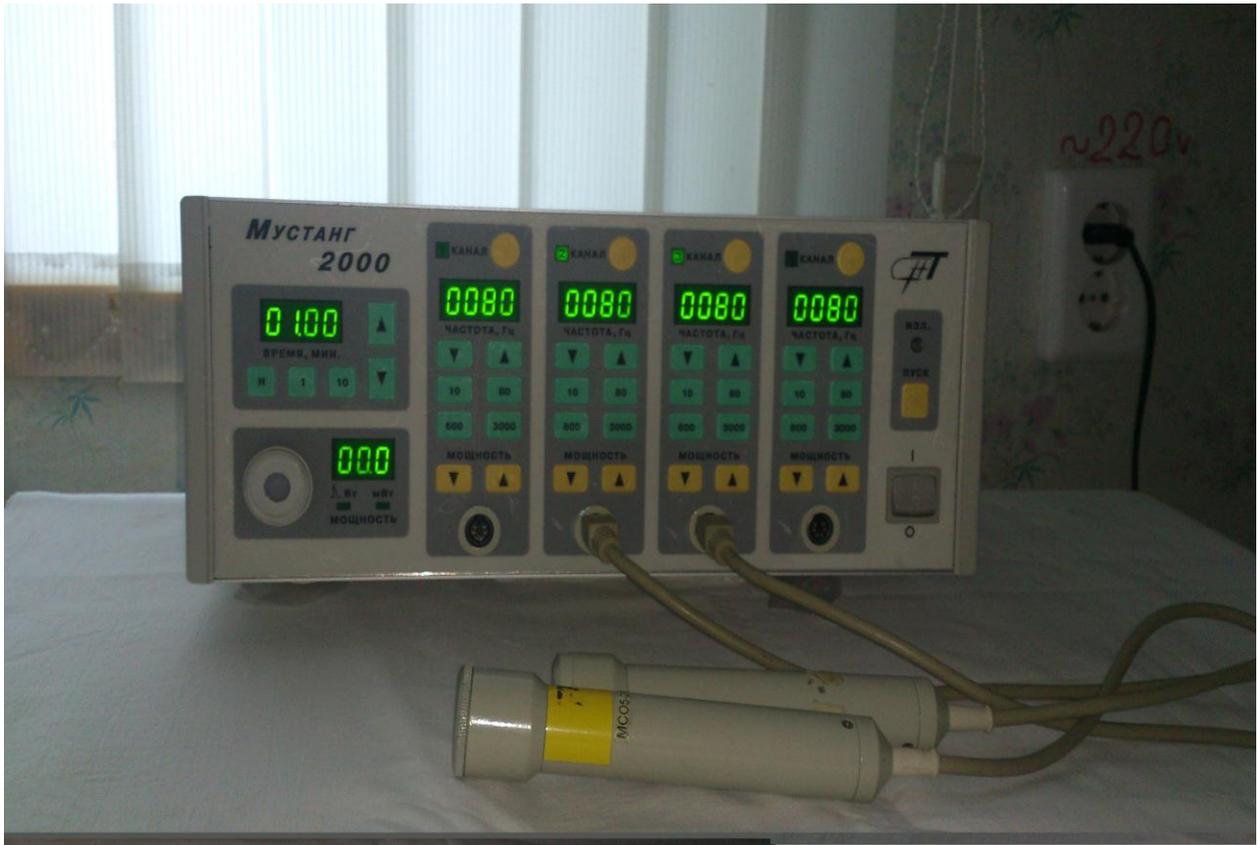


Рис.2 Четырехканальный лазерный аппарат «Мустанг-2000»

Курс ЛТ состоял из 10 процедур, которые выполнялись ежедневно, за исключением субботы и воскресенья. При проведении сеансов соблюдался хронобиологический подход: они выполнялись 1 раз в сутки, в первой половине дня, примерно, в одно и то же время. Общая длительность процедуры - 14 минут. Повторный курс проводился через 6 месяцев.

Для проведения процедуры ЛТ к аппарату подключалась излучающая головка ЛОЗ-2000. Использовалось инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,89 мкм, мощность в импульсе 5 Вт. Частота следования импульсов составляла 80 Гц. При этом суммарная доза облучения не превышала 0,05 Дж/см². Воздействие осуществлялось накожно по точкам, соответствующим рецепторным зонам, афферентная импульсация от которых формирует рефлекторные реакции: в области средней трети грудины в течение

1 минуты; во II и III межреберьях по обе стороны от грудины (области проекций главных бронхов) – по 0,5 минуты на каждую; паравертебрально по три поля справа и слева на уровне Th₃ – Th₅ - по 0,5 минуты; в области проекции надпочечников по 1 минуте (Рис.3). Общее время воздействия - 8 мин.

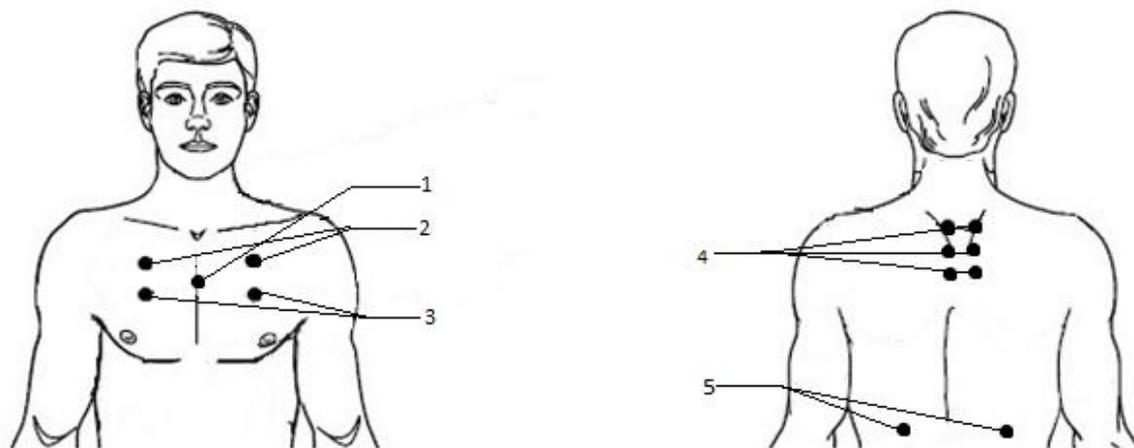


Рис.3 Точки воздействия инфракрасным излучением

1 - в области средней трети грудины - 1 минута; 2, 3 - во II и III межреберьях по обе стороны от грудины – по 0,5 минуты; 4 - паравертебрально по три поля справа и слева на уровне Th₃ – Th₅; 5 – в области проекции надпочечников – по 1 минуте.

Затем к аппарату подключали полупроводниковый светодиод МС05. Использовалось непрерывное световое излучение с длиной волны 0,53 мкм, мощностью 21 мВт. Выполнялось дистанционное воздействие по следующим полям: синокаротидные зоны – по 1 минуте справа и слева; II межреберье справа от грудины – 1 минуту; паравертебрально на уровне С₃-Th₃ – по 2 минуты справа и слева в сканирующем режиме (Рис.4). Суммарное время воздействия – 6 мин.

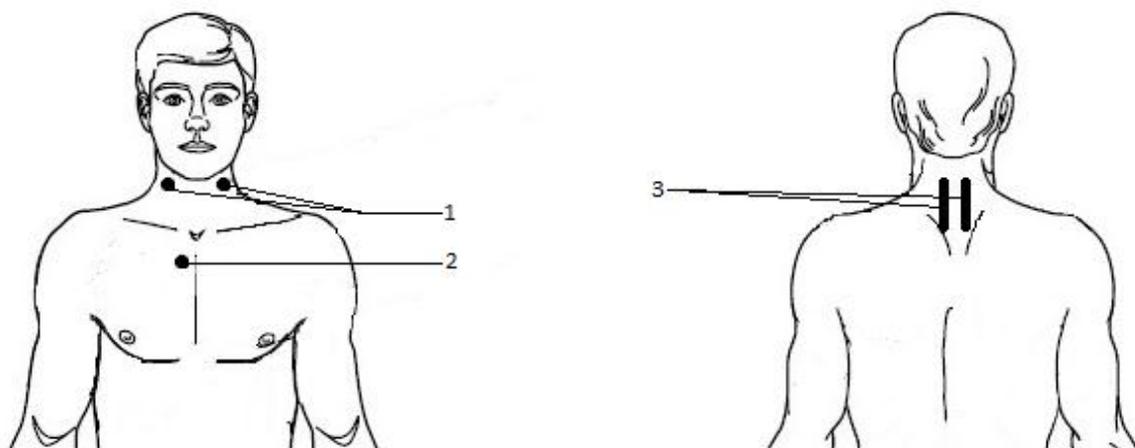


Рис. 4 Точки воздействия излучением зеленого спектра

1 - синокаротидные зоны – по 1 минуте справа и слева; 2 - II межреберье справа от грудины – 1 минуту; паравертебрально на уровне C₃-Th₃ – по 2 минуты справа и слева в сканирующем режиме.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

3.1 Сравнительная характеристика клинико-лабораторной эффективности лазеротерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Для определения у больных ХОБЛ с АГ наиболее значимых для обострения ХОБЛ клинико-лабораторных признаков заболевания, мы использовали коэффициент диагностической ценности (K_j), который рассчитывается по следующей формуле: $K_j = \frac{2(\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2}$, где δ – среднее квадратическое отклонение, M_1 , M_2 – средние арифметические величины показателей.

С помощью данных признаков будет представлена динамика лечения при применении комбинированной методики ЛТ в комплексном лечении больных ХОБЛ с АГ (таблица 18).

Анализ динамики клинических показателей показал эффективность комбинированной ЛТ у больных ХОБЛ с АГ. В основной группе больных достоверно раньше, чем при применении МТ, прекращался кашель - на 2,7 дня ($P_1 < 0,05$), одышка - на 4,3 дня ($P_1 < 0,05$), уменьшилась головная боль – на 6,4 дня ($P_1 < 0,05$), шум в голове - на 5,1 дней ($P_1 < 0,05$), нормализовался сон – на 5,7 дней ($P_1 < 0,05$), уменьшилась слабость – на 2,4 дня раньше ($P_1 < 0,05$). При объективном обследовании достоверно раньше уменьшилось тахипноэ – на 4,4 дня ($P_1 < 0,05$), количество хрипов в легких – на 4,5 дня ($P_1 < 0,05$), тахикардия – на 4,4 дня ($P_1 < 0,05$). При сравнении данных клинических признаков в группах больных, получавших МТ и процедуры «плацебо» достоверных различий не было выявлено ($P_3 > 0,1$). Недостоверной была динамика изменения температуры во всех группах наблюдения.

Динамика клинических признаков у больных ХОБЛ с АГ
под влиянием различных видов терапии (в днях) $M \pm m$

Клинические признаки	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.			Достоверность критерия Стьюдента
	МТ+ЛТ, n = 25 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.	
Одышка	10,1 ± 0,5	14,4 ± 1,3	14,8 ± 1,2	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Кашель с мокротой	9,8 ± 0,8	12,5 ± 1,0	13,4 ± 1,5	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Повышение температуры	5,3 ± 0,2	5,8 ± 0,2	6,0 ± 0,1	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Слабость	11,4 ± 1,1	13,8 ± 2,1	14,0 ± 0,7	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Мелькание мушек перед глазами	9,3 ± 0,5	14,2 ± 0,7	14,0 ± 0,32	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Головная боль	18,4 ± 1,0	14,8 ± 1,1	14,5 ± 0,8	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Шум в голове	8,3 ± 2,1	13,4 ± 1,2	12,7 ± 0,7	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Сердцебиения, перебои в работе сердца	10,4 ± 0,2	11,3 ± 1,2	10,4 ± 0,8	$P_1 > 0,1;$ $P_2 > 0,1;$ $P_3 > 0,1$
Нарушение сна	6,8 ± 0,8	12,5 ± 1,0	11,7 ± 0,7	$P_1 < 0,0001;$ $P_2 < 0,0001;$ $P_3 > 0,1$
Тахипноэ	0,3 ± 1,5	13,7 ± 1,2	14,2 ± 0,9	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Хрип в легких	8,7 ± 0,8	13,2 ± 0,8	13,8 ± 1,1	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$
Тахикардия	10,4 ± 0,3	14,8 ± 0,8	15,2 ± 1,2	$P_1 < 0,05;$ $P_2 < 0,05;$ $P_3 > 0,1$

P_1 - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТ

P_2 - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P_3 - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТи «Плацебо»

При оценке выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ, с помощью шкал MRC и ВАШ, отмечено достоверно более значимое уменьшение количества баллов у больных, получавших в комплексной терапии ЛТ: кашля - на 1,83 балла ($p < 0,001$) (Рис. 5), одышки – на 1,44 балла ($p < 0,05$), выделения мокроты – на 0,96 балла ($p < 0,05$) (рис. 6).

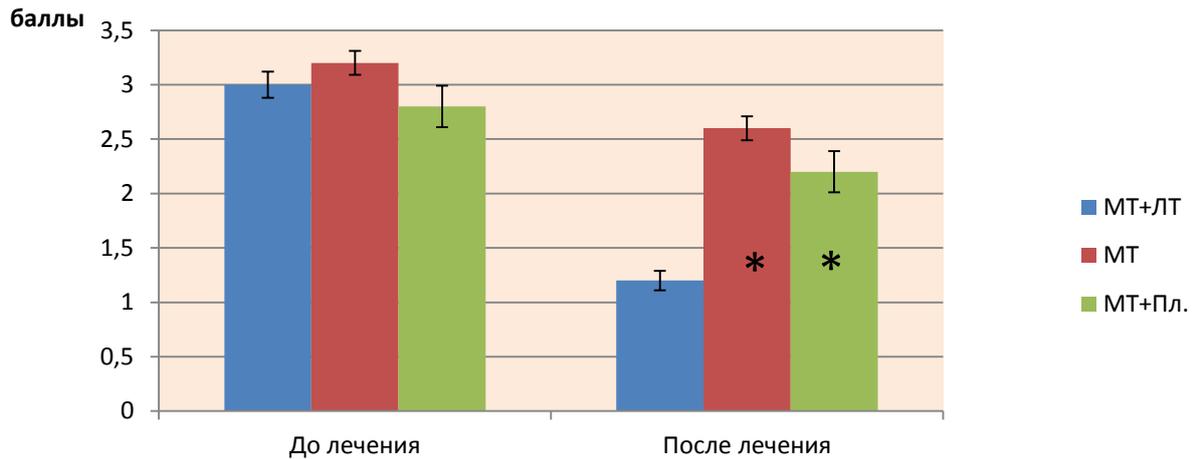


Рис. 5 Динамика кашля под влиянием разных видов терапии (* достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

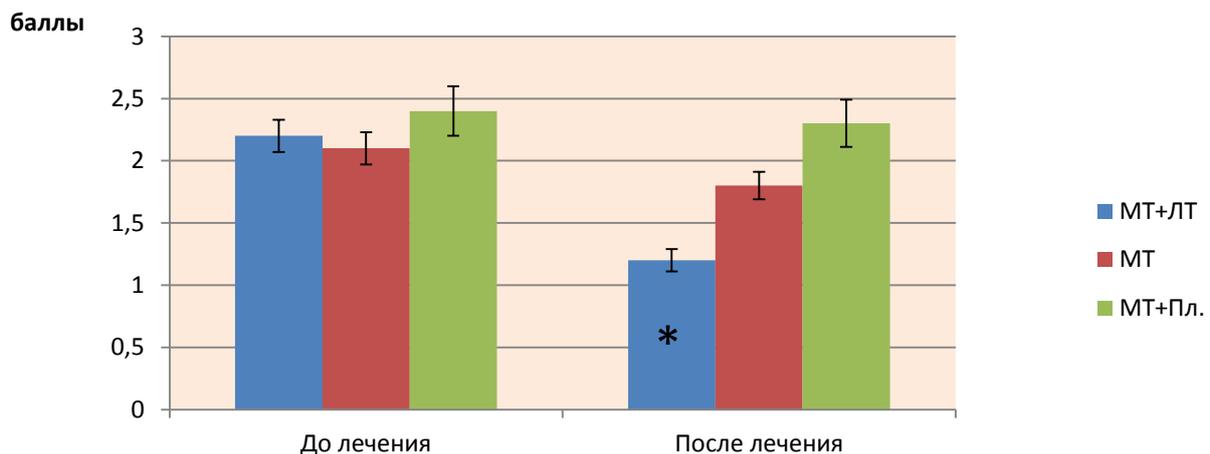


Рис. 6 Динамика выделения мокроты больными в группах под влиянием разных видов терапии (* достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

Также уменьшилось количество хрипов – на 1,91 балл ($p < 0,001$), слабости – на 2,11 балла ($p < 0,001$), по сравнению с группой больных, получавших МТ, где отмечено достоверное уменьшение кашля – на 0,56 балла ($p < 0,001$) и слабости – на 1,1 балл ($p < 0,001$) и недостоверное уменьшение одышки – на 0,27 балла, мокроты – на 0,3 балла и хрипов – на 0,37 балла ($p > 0,1$). В группе больных, получавших «плацебо» процедуры достоверных изменений в динамике клинических признаков не отмечено (таблица 19).

Таблица 19

Выраженность основных клинических признаков под влиянием различных видов терапии ($M \pm m$)

Показатели (баллы)	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.					
	МТ+ЛТ, n = 56		МТ, n = 36		МТ+Пл., n = 16	
	1-3 день	11-13 день	1-3 день	11-13 день	1-3 день	11-13 день
Кашель	3,04± 0,12	1,21± 0,09*	3,17 ±0,11	2,61±0,11*	2,75±0,19	2,19 ± 0,19
Одышка	2,61± 0,14	1,17±0,09*	2,47 ±0,14	2,2 ± 0,09	2,62±0,18	2,1 ± 0,15
Мокрота	2,17± 0,13	1,21±0,09*	2,06 ±0,13	1,75± 0,11	2,44±0,2	2,31±0,18
Хрипы	3,74± 0,21	1,83±0,08*	3,23± 0,21	2,36±0,81	3,42±0,24	2,74 ± 0,23
Слабость	4,12 ± 1,1	2,01±0,54*	3,88±0,21	2,78±0,34*	4,46±0,48	3,18 ± 0,47

* достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p < 0,05$)

Динамика основных лабораторных показателей в группах под влиянием различных видов терапии представлена в таблице 20.

Отмечены достоверные изменения количества лейкоцитов и СОЭ к 11-13 дню во всех группах больных, но более значимы они были у больных, получавших комбинированную лазеротерапию (рис. 7). Незначительно и недостоверно увеличилось количество лимфоцитов во всех группах ($p > 0,1$).

Динамика лабораторных показателей у больных ХОБЛ с АГ (М ±m)

Показатель		Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.			Достоверность критерия Стьюдента p(t)
		MT+ЛТ, n = 56	MT, n = 36	MT+Пл., n = 16	
Лейкоцитоз *10 ⁹ /л	1-3 день	11,42 ± 0,41	10,78±0,37	10,03± 0,56	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
	11-13 день	7,82 ± 0,28 *	8,15 ± 0,28*	8,65 ± 0,47	P ₃ > 0,1
СОЭ мм/ч	1-3 день	19,19 ± 0,92	18,75 ± 1,36	19,13 ± 1,40	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
	11-13 день	11,34 ± 0,87*	15,0 ± 1,18*	16,13± 1,24*	P ₃ > 0,1
Лимфоциты *10 ⁹ /л	1-3 день	13,8 ± 0,8	14,0 ± 0,7	14,3 ± 0,8	P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1
	11-13 день	19,5 ± 1,1	16,4 ± 0,5	17,0 ± 1,0	P ₃ > 0,1

*достоверность между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования(p<0,05)

P₁ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и MT

P₂ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P₃ -достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТи «Плацебо»

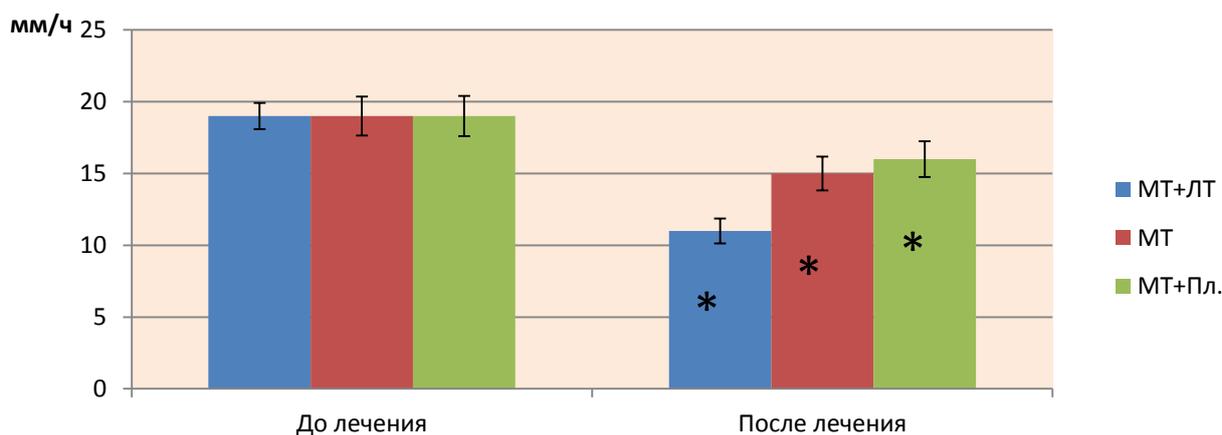


Рис. 7 Динамика СОЭ в группах

(* - достоверность различий до и после лечения (p<0,05))

3.2. Изучение динамики показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких под влиянием комбинированной лазеротерапии

У всех больных после проведения спирометрии регистрировались изменения бронхиальной проходимости, соответствующие II степени тяжести. Положительная динамика изучаемых показателей на фоне нормализации основных клинико-лабораторных признаков обострения заболевания наблюдалась во всех изучаемых группах, но более значимые изменения зарегистрированы в группе больных, получавших ЛТ (таблица 21).

К 11-13 дню исследования отмечены статистически значимые различия большинства показателей бронхиальной обструкции (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅₋₇₅) у больных, получавших в комплексном лечении ЛТ (Рис. 9, 10, 11).

Прирост ФЖЕЛ в данной группе составил 11,5% ($p < 0,05$), что больше на 4,28%, чем в контрольной группе больных, где пациенты получали медикаментозную терапию и прирост составил 7,22% ($p > 0,01$). В группе «плацебо» прирост ФЖЕЛ был недостоверным и составил 0,59% ($P > 0,1$).

Прирост ОФВ₁ под влиянием комбинированной ЛТ составил 13,09% был достоверным ($p < 0,05$) и более значимым, чем при применении медикаментозной терапии – 5,49% и процедур «плацебо» - 7,38% (рис. 8).

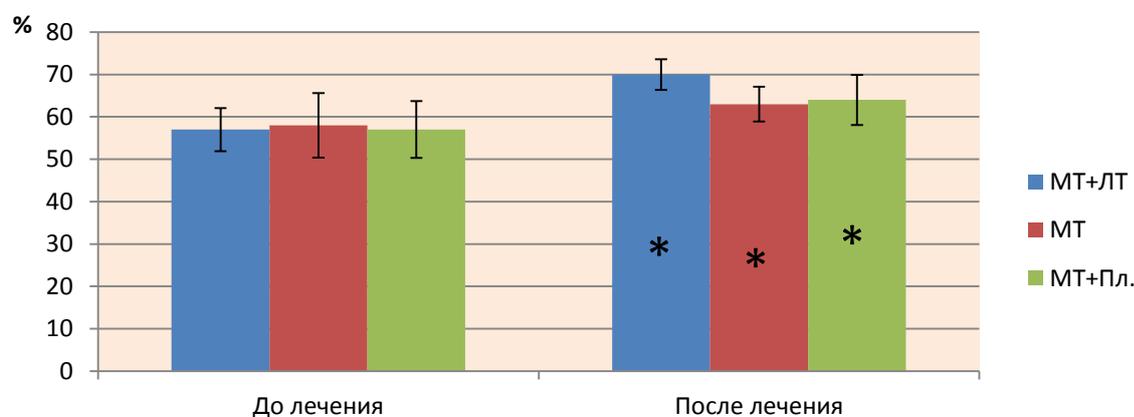


Рис. 8 Динамика ОФВ₁ в группах наблюдения (* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

Динамика показателей ФВД в исследуемых группах (M ±m)

Показатели ФВД (%)		Больные ХОБЛ с АГ, n = 108			Достоверность критерия Стьюдента
		MT+ЛТ, n = 25 чел.	MT, n = 36 чел.	MT+Пл., n = 16 чел.	
ЖЕЛ	1-3 день	68,41 ± 9,5	69,75 ± 17,2	70,93 ± 7,19	P ₁ < 0,05
	11-13 день	78,31 ± 7,4*	75,30 ± 6,4*	74,52 ± 6,8	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ФЖЕЛ	1-3 день	58,6 ± 10,2	58,40 ± 11,2	62,20 ± 9,4	P ₁ < 0,05
	11-13 день	70,10 ± 7,54*	65,62 ± 7,87*	62,79 ± 10,02	P ₂ < 0,005 P ₃ > 0,1
ОФВ ₁	1-3 день	56,9 ± 5,1	57,5 ± 7,6	57,0 ± 6,7	P ₁ < 0,05
	11-13 день	69,99 ± 3,61*	62,99 ± 4,14*	64,38 ± 5,87*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	1-3 день	59,71 ± 5,6	61,2 ± 3,5	62,91 ± 4,7	P ₁ < 0,05
	11-13 день	67,63 ± 3,09*	62,64 ± 4,19	63,26 ± 3,71	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ПСВ	1-3 день	48,1 ± 4,3	50,9 ± 11,1	50,10 ± 8,4	P ₁ < 0,05
	11-13 день	59,56 ± 15,54*	54,10 ± 5,44*	57,03 ± 10,54*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
МОС ₂₅	1-3 день	41,6 ± 11,9	47,0 ± 11,4	44,21 ± 6,8	P ₁ < 0,05
	11-13 день	57,03 ± 18,77*	51,40 ± 5,40	54,44 ± 12,01*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
МОС ₅₀	1-3 день	39,0 ± 11,1	41,4 ± 7,8	39,14 ± 6,1	P ₁ < 0,05
	11-13 день	52,48 ± 16,27*	47,63 ± 6,95	48,89 ± 10,57*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
МОС ₇₅	1-3 день	43,11 ± 8,5	45,6 ± 7,7	42,2 ± 8,0	P ₁ < 0,05
	11-13 день	55,82 ± 12,85*	50,95 ± 5,13	50,86 ± 8,61	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1

*достоверность между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования (p < 0,05)

P₁ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и MT

P₂ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P₃ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и MTи «Плацебо»

Из скоростных показателей наиболее значимы достоверные изменения зарегистрированы при применении комбинированной ЛТ у ПСВ: на 11,46% ($p < 0,05$), тогда как в сравниваемых группах прирост был меньше и недостоверным 3,2% ($p < 0,05$), 6,93% ($p < 0,05$) (рис. 9)

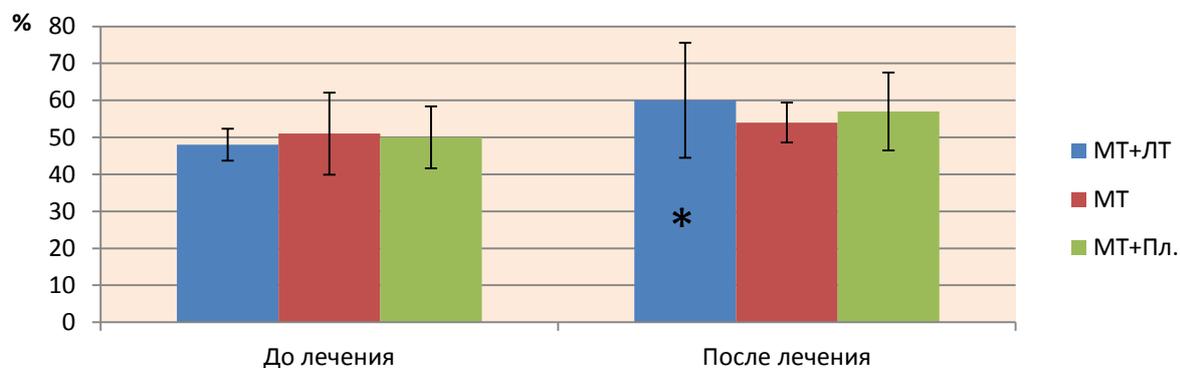


Рис. 9 Динамика ПСВ в группах наблюдения
(* - достоверность различий до и после лечения)

Значимый прирост MOC_{25} отмечен в группе больных, получавших ЛТ: на 15,43% ($p < 0,05$), что было на 11,03% достоверно больше, чем в группе больных, получавших МТ, где прирост составил 4,4% и был недостоверным ($p < 0,05$) и на 5,2%, чем в группе больных, получавших процедуры «плацебо» ($p < 0,05$) (рис. 10)

Под влиянием комбинированной ЛТ MOC_{50} к 11-13 дню вырос на 13,48% ($p < 0,05$), а MOC_{75} на 12,72% ($p < 0,05$), что было достоверно выше, чем в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

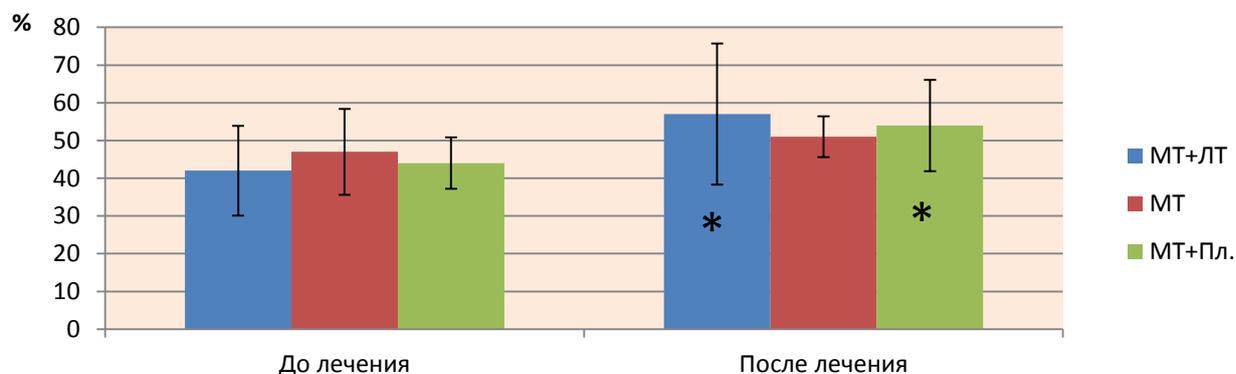


Рис. 10 Динамика MOC_{25} в группах наблюдения
(* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

В таблице 22 представлена динамика прироста показателей ОФВ₁ и ПСВ после пробы с бронхолитиком.

Таблица 22

Динамика прироста показателей ФВД после пробы с бронхолитиком в разные фазы наблюдения (M ± m)

Показатели (%)	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.			Достоверность критерия Стьюдента p(t)
	MT+ЛТ, n = 25 чел.	MT, n = 36 чел.	MT+Пл., n = 16 чел.	
1-3 день				
ОФВ ₁	4,81 ± 2,23	4,18 ± 2,37	4,45 ± 1,4	P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1 P ₃ > 0,1
ПСВ	5,7 ± 1,21*	5,6 ± 0,83	5,4 ± 0,25	P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1 P ₃ > 0,1
11 – 13 день				
ОФВ ₁	6,85 ± 2,01*	6,0 ± 1,2*	5,86 ± 0,80*	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ПСВ	7,81 ± 1,23*	5,88 ± 0,74	6,41 ± 0,74	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1

*достоверность между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования (p < 0,05)

P₁ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и MT

P₂ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P₃ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТи «Плацебо»

Прирост ОФВ₁ во всех группах наблюдения оказался достоверным: на 2,04% (p < 0,001), 1,82% (p < 0,001), 1,41% (p < 0,001) соответственно в группах.

Прирост ПСВ был достоверным в группах больных, получавших комбинированную ЛТ – на 2,11% (p < 0,001) и в группах «плацебо» - на 1,01% (p < 0,001).

Степень сатурации крови незначительно изменялась при проведении медикаментозной терапии – на 1,07% и в группе «плацебо» - на 1,40% (p > 0,1).

После комплексного лечения с помощью ЛТ SpO₂ увеличился на 1,87% и составил 94,14% (p<0,05), что было достоверно выше, чем в сравниваемых группах (таблица 23)

Таблица 23

Показатели насыщения крови кислородом у больных ХОБЛ с АГ
до и после лечения (M ±m)

	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.					
	МТ+ЛТ, n = 25 чел.		МТ, n = 36 чел.		МТ+Пл., n = 16 чел.	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SpO ₂ %	92,27±0,17	94,14± 0,8	93,14±0,71	94,21 ± 0,35	92,78±0,5	93,82±0,35

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о бронхолитическом действии низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии у больных ХОБЛ с АГ.

3.3 Динамика выраженности системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких под влиянием лазеротерапии

Увеличение содержания С-реактивного белка было отмечено у 57,4% больных (62 человека) до 5,24 мг/л. Применение различных видов терапии показало достоверное его снижение до 4,56 мг/л у больных, получавших комбинированную ЛТ в комплексном лечении ($p < 0,001$). Уменьшилась концентрация СРБ и под влиянием стандартной медикаментозной терапии – до 4,95 мг/л, но было недостоверным, хотя и достигло предельно допустимых значений.

Таблица 24

Динамика содержания системных биомаркеров у больных ХОБЛ с АГ (M±m)

Показатели		Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.			Достоверность критерия Стьюдента p (t)
		МТ+ЛТ, n = 25 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.	
ФНО-α нг/мл	1-3 день	20,3 ± 1,7	22,3 ± 0,1	20,8 ± 0,3	P ₁ < 0,05
	11-13 день	18,4 ± 1,2*	21,3 ± 0,2*	19,7 ± 0,8	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ИЛ-4 нг/мл	1-3 день	2,9 ± 0,3	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,4	P ₁ < 0,05
	11-13 день	1,76 ± 0,12*	2,03 ± 0,83	1,98 ± 0,76*	P ₂ < 0,005 P ₃ > 0,1
ИЛ-8 нг/мл	1-3 день	9,8 ± 0,5	9,4 ± 0,4	9,6 ± 0,1	P ₁ < 0,05
	11-13 день	8,2 ± 0,2*	8,7 ± 0,3*	8,9 ± 0,8*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1

*достоверность между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p < 0,05$)

P₁ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТ

P₂ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P₃ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТ и «Плацебо»

Изучена динамика системных маркеров воспаления ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8 под влиянием лазеротерапии (таблица 24). Снижение содержания исследуемых биомаркеров наблюдалось во всех группах, но под влиянием комплексного лечения, с использованием комбинированной лазеротерапии, оно было более значительно: концентрация ФНО- α уменьшилась на 1,9 нг/мл, ИЛ-4 – на 1,14 нг/мл, ИЛ-8 – на 1,6 нг/мл ($p < 0,05$).

В сравниваемых группах МТ и «плацебо» также отмечено снижение, соответственно на 1,0 нг/мл – ФНО- α , на 0,67 нг/мл и 0,72 нг/мл – ИЛ-4; 0,7 нг/мл – ИЛ-8. Достоверных различий в сравниваемых группах не отмечено.

3.4 Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких

Анализ результатов динамики показателей СМАД, представленный в таблице 25 показал снижение к 11-13 дню суточного САД и ДАД на фоне снижения дневных и ночных показателей АД: САДд, ДАДд и САДн, ДАДн во всех изучаемых группах, но достоверные изменения всех показателей были отмечены в группе больных, получавших комплексную ЛТ, кроме того, достоверно уменьшились САДс, САДд и ДАДд в сравниваемых группах (рис.11).

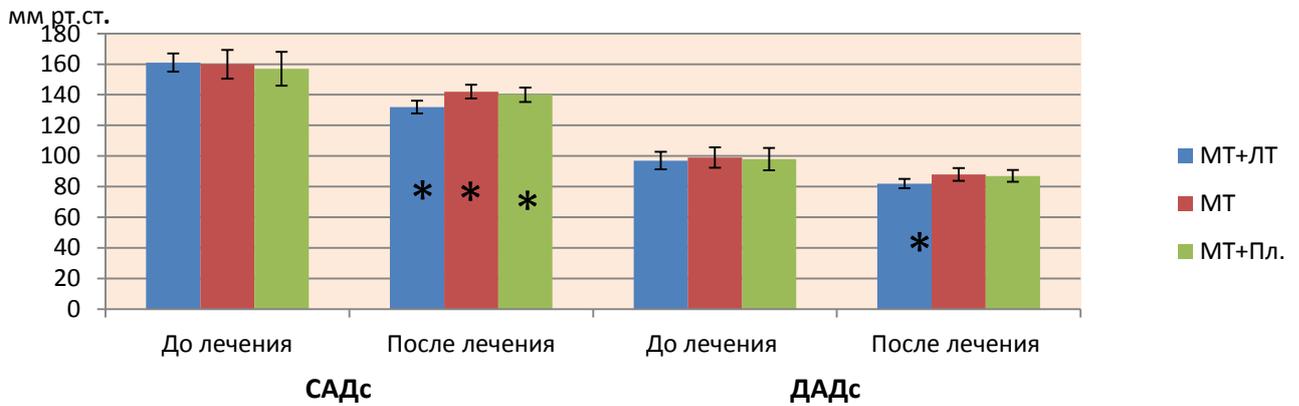


Рис. 11 Динамика САДс и ДАДс у больных в группах наблюдения (* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

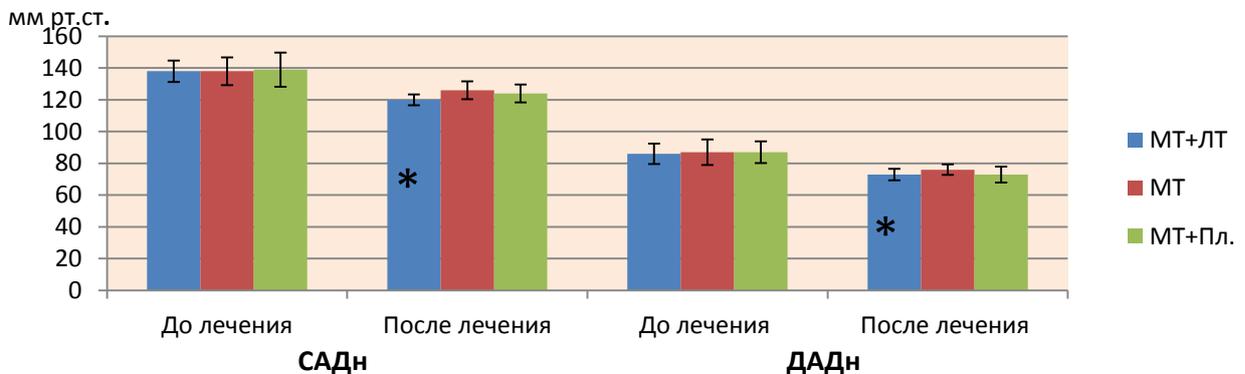


Рис. 12 Динамика САДн и ДАДн у больных в группах наблюдения (* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

Степень ночного снижения САД и ДАД достоверно увеличилась только под влиянием комбинированной ЛТ, на 18,52 мм рт.ст ($p < 0,0001$) и 12,57 мм рт.ст ($p < 0,001$) соответственно (рис. 12).

Динамика показателей индексов времени и вариабельности артериального давления представлена на рисунках 13, 14.

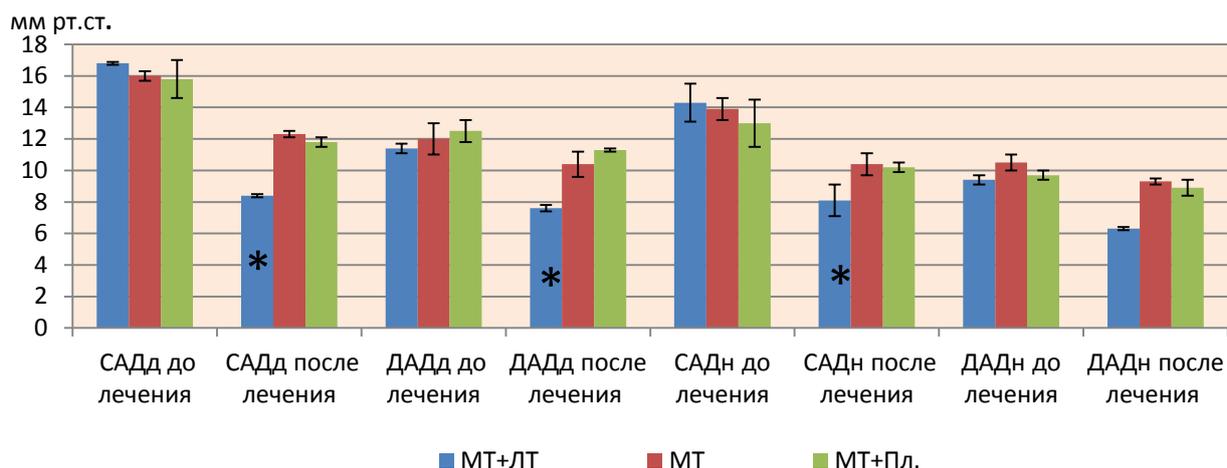


Рис. 13 Динамика показателей вариабельности артериального давления (* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

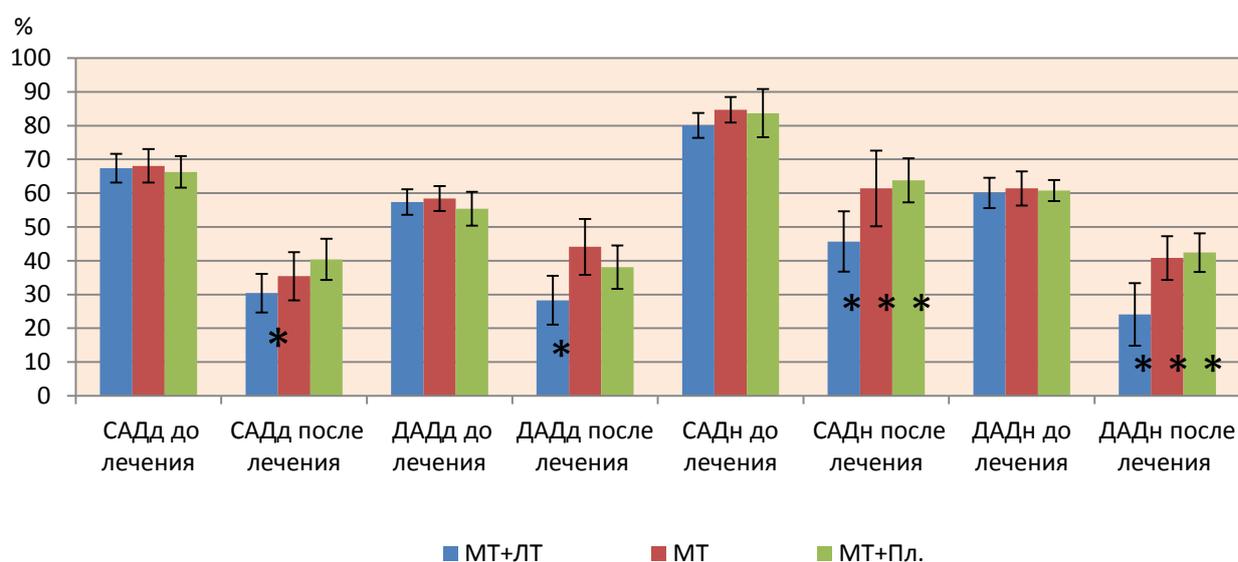


Рис. 14 Динамика показателей индексов времени артериального давления (* - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$))

Отмечено достоверное снижение вариабельности систолического и диастолического дневного и ночного АД в группе больных, получавших ЛТ: САДд на 8,4 мм рт.ст ($p < 0,001$), ДАДд – на 3,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$), САДн – на 6,2 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАДн – 3,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$). В сравниваемых группах, снижение было менее значимым и недостоверным ($p > 0,1$).

Таблица 25

Динамика показателей СМАД у больных ХОБЛ с АГ

Показатели (мм рт.ст.)		Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.			Достоверность критерия Стьюдента p(t)
		МТ+ЛТ, n = 25 чел.	МТ, n = 36 чел.	МТ+Пл., n = 16 чел.	
САДс	1-3 день	160,64 ± 5,93	158,98 ± 9,4	157,09 ± 10,98	P ₁ < 0,05
	11-13 день	131,87 ± 4,12*	141,86 ± 4,51*	140,45 ± 4,68*	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ДАДс	1-3 день	97,21 ± 5,74	98,50 ± 6,60	98,43 ± 7,34	P ₁ < 0,05
	11-13 день	81,64 ± 2,99*	88,48 ± 4,16	87,57 ± 3,80	P ₂ < 0,005 P ₃ > 0,1
САДд	1-3 день	168,18 ± 6,71	169,03 ± 8,84	165,97 ± 10,79	P ₁ < 0,05
	11-13 день	139,91 ± 3,53*	146,69 ± 5,65*	144,46 ± 5,67	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ДАДд	1-3 день	102,23 ± 6,39	103,66 ± 8,04	103,88 ± 6,79	P ₁ < 0,05
	11-13 день	89,32 ± 3,66*	92,68 ± 3,31*	93,46 ± 5,03*	P ₂ < 0,005 P ₃ > 0,1
САДн	1-3 день	138,05 ± 7,67	138,46 ± 7,99	138,71 ± 10,92	P ₁ < 0,05
	11-13 день	119,53 ± 7,52*	125,83 ± 5,67	124,31 ± 3,08	P ₂ < 0,05 P ₃ > 0,1
ДАДн	1-3 день	85,5 ± 7,55	86,57 ± 5,55	87,36 ± 8,22	P ₁ < 0,05
	11-13 день	72,93 ± 6,88*	75,78 ± 3,17	72,87 ± 3,70	P ₂ < 0,005 P ₃ > 0,1

*достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p < 0,05$)

P₁ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТ

P₂ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и группа «Плацебо»

P₃ - достоверность различий между группой больных, получавших комбинированную терапию и МТи «Плацебо»

На фоне комплексного лечения с применением комбинированной ЛТ у больных основной группы наблюдалось достоверное уменьшение перегрузки систолическим и диастолическим давлением, как в дневное, так и в ночное время. Дневные индексы времени САДд и ДАДд уменьшились на 37,0% и 21,1% ($p < 0,001$), что было на 14,3% , 11,5% и 6,8%, 3,8% больше, чем в сравниваемых группах. Ночные индексы времени САДн и ДАДн достоверно уменьшились во всех группах: САДн на – 34,4%, 23,3%, 19,9%; ДАДн – на 36%, 20,6%, 18,4% соответственно в группах ($P < 0,005$).

В результате лечения изменился профиль суточного ритма АД. На фоне увеличения dipper уменьшилось количество night-peaker и non-dipper для систолического и диастолического давления (рис.15, 16).

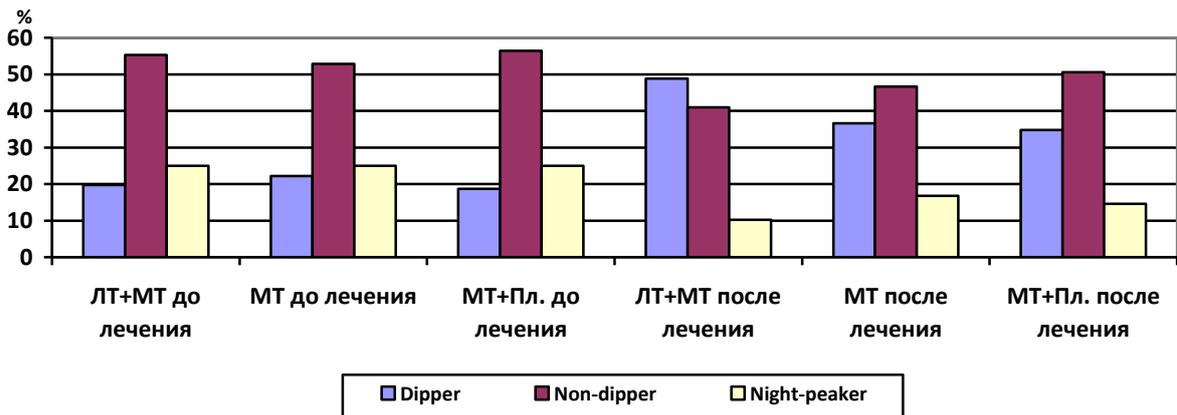


Рис. 15 Динамика суточного индекса САД

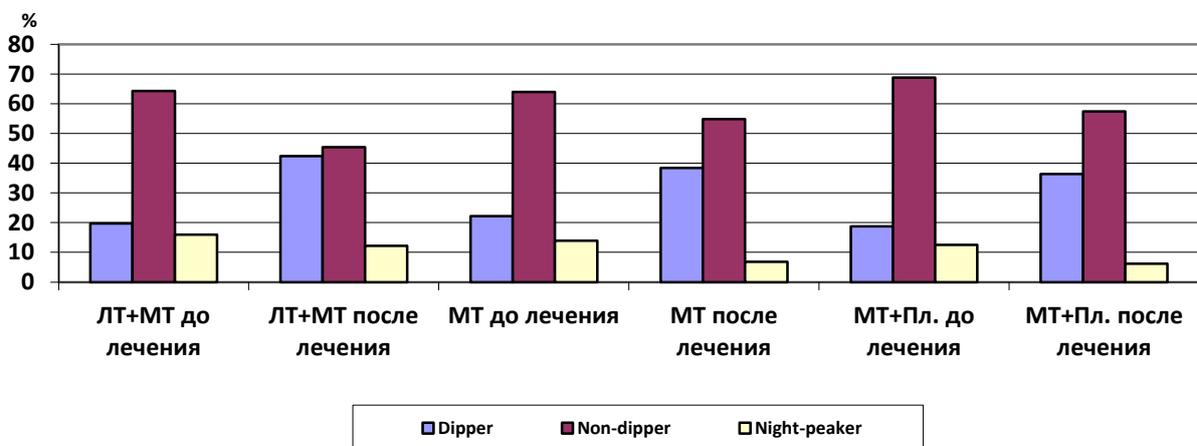


Рис. 16 Динамика суточного индекса ДАД

Учитывая данные литературы о ценности измерения пульсового АД, мы рассчитали его у всех больных ХОБЛ с АГ и установили достоверное его снижение во всех группах. Однако полученные показатели не были достоверны в сравниваемых группах (рис. 17).

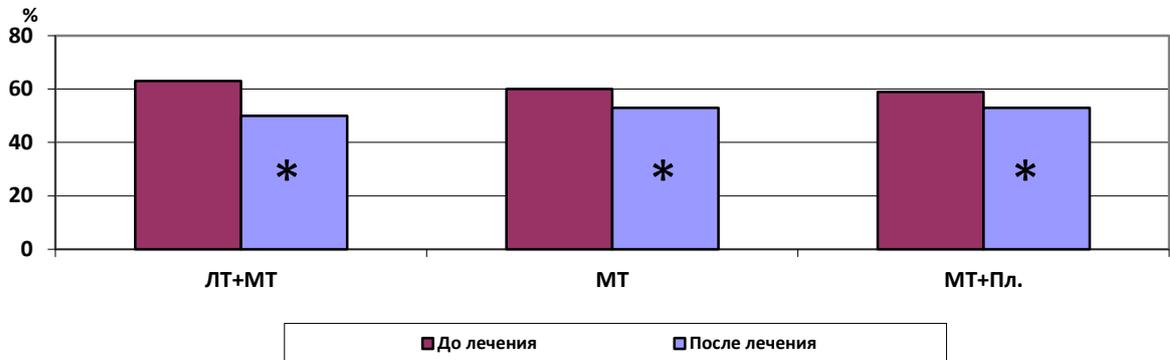


Рис. 17 Динамика показателей пульсового АД
(* достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p < 0,05$))

Была определена оценка межвизитной вариабельности клинического АД, которая рассчитывалась для пар последовательных визитов, как стандартное отклонение среднего (SP) для двух средних значений систолического и диастолического артериального давления на этих визитах. Применение лазеротерапии в комплексном лечении больных ХОБЛ с АГ приводило к достоверному снижению межвизитной вариабельности АДс и АДд, более выраженному, чем в сравниваемых группах (рис.18).

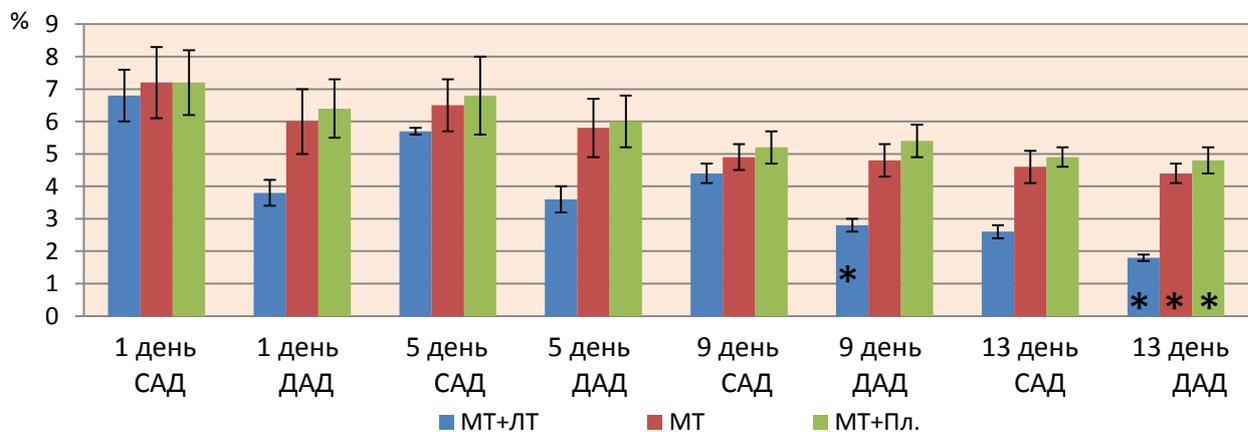


Рис. 18 Динамика межвизитной вариабельности
(* достоверность различий ($p < 0,05$))

Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ, результаты которых представлены в таблице 26.

Таблица 26

Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ с АГ в группах, получавших разные виды терапии

Показатели	Больные ХОБЛ с АГ, n = 108 чел.					
	МТ+ЛТ, n = 25 чел.		МТ, n = 36 чел.		МТ+Пл., n = 16 чел.	
	1-3 день	11-13 день	1-3 день	11-13 день	1-3 день	11-13 день
Наличие наджелудочковой аритмии (%)	76,5	47,4	81,3	65,7	78,4	71,4
Эпизоды наджелудочковой тахикардии (%)	28,2	6,8	29,4	15,7*	30,1	14,8*
Суточное количество наджелудочковых ЭС	264,3±28,3	92,3±12,3*	285,6±33,8	124,4±18,3*	260,4±25,7	138,8±18,5*
Наличие желудочковых ЭС (%)	80,4	44,5*	82,5	56,8	78,4	54,2*
Суточное количество желудочковых ЭС	100,1 ± 16,3	65,3 ± 12*	94,2 ± 18,1	80,2 ± 21*	112,5 ± 24,5	94,3 ± 18*
Максимальная градация желудочковых ЭС (баллы)	1,6 ± 0,1	0,7 ± 0,8*	1,1 ± 0,4	0,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,5*
Средняя ЧСС	84,4 ± 7,4	74,8 ± 2,3	88,5 ± 6,7	78,4 ± 2,5	78,4 ± 4,8	72,3 ± 1,7
Количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки	1,98 ± 0,89	0,64±0,12*	2,02±0,37	1,64±0,18*	2,2±0,23	1,72±0,21
Общая продолжительность депрессии сегмента ST за сутки/мин	4,2±0,8	1,4±0,1*	5,0±1,4	3,3±1,2*	4,1±1,3	2,3±0,9*

На фоне комплексного лечения с применением ЛТ по предлагаемой методике у больных достоверно уменьшалась частота регистрации наджелудочковых экстрасистол, наджелудочковой тахикардии, желудочковых

аритмий высоких градаций. Отмечено также уменьшение количества наджелудочковых – на $172,0 \pm 16,0$ ($p < 0,001$) и желудочковых экстрасистол за сутки – на $34,8 \pm 73$ ($p < 0,001$), снижение максимума регистрации градаций желудочковых аритмий - на $0,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,005$). Менее значимые применения данных показателей отмечены в сравниваемых группах. Изучение эпизодов депрессии сегмента ST показало что их количество уменьшилось во всех группах, достоверно под влиянием комплексного лечения с лазеротерапией и в группе больных, получавших только стандартную терапию - на 1,34 и 0,38 соответственно в группах ($p < 0,05$). При этом общая продолжительность депрессии сегмента ST достоверно уменьшилась во всех изучаемых группах, но более значимо под влиянием комбинированной ЛТ - на $2,8 \pm 0,7$ мин., по сравнению с другими группами: на $1,7 \pm 0,2$ мин. и $1,8 \pm 0,4$ мин соответственно ($p < 0,05$).

К 11-13 дню наблюдения было отмечено уменьшение интегрального показателя индекса ишемии, статистически достоверное в основной группе больных – на 37,6%. В сравниваемых группах снижение отмечено на 13,75% и 18,0% соответственно (таблица 27).

Таблица 27

Динамика индекса ишемии миокарда

Группы больных/сроки наблюдения		Индекс ишемии миокарда (Мкв . мин)
Больные, получавшие МТ+ЛТ, n = 56 чел.	1-3 день	$1224,8 \pm 38,1$
	11-13 день	$764,3 \pm 20,4^*$
Больные, получавшие МТ, n = 36 чел	1-3 день	$1189,4 \pm 25,8$
	11-13 день	$1025,8 \pm 18,3^*$
Больные, получавшие плацебо, n = 16 чел	1-3 день	$1204,1 \pm 31,4$
	11-13 день	$987,5 \pm 15,7$

* достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p < 0,05$)

С помощью теста с шестиминутной ходьбой (6-МХ), у всех больных определяли степень толерантности к физической нагрузке после различных видов лечения.

Следует отметить, что среди всех обследованных пациентов, во всех группах длительность ходьбы достоверно возросла: на 114,0м ($p<0,001$), на 88,9 ($p<0,001$), на 82,3 ($p<0,001$) соответственно в группах (Рис. 19, таблица 28).

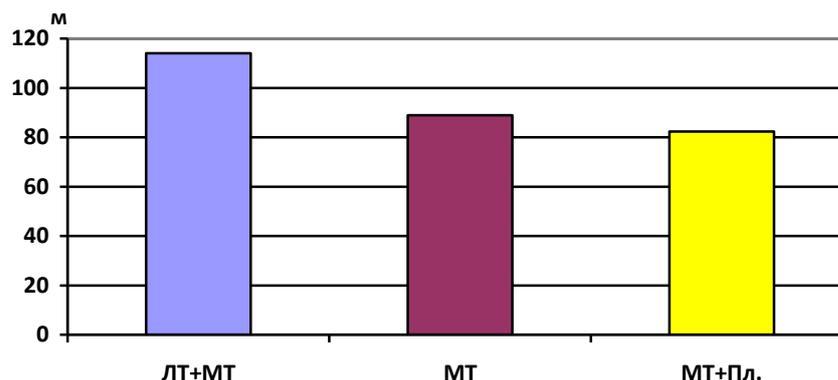


Рис. 19 Прирост дистанции 6ШМХ в группах сравнения

Таблица 28

Динамика параметров физической активности по результатам теста с 6ШМХ

Группы больных/сроки наблюдения		Показатели 6ШМТ (м)
Больные, получавшие МТ+ЛТ, n = 56	1-3 день	310,3 ± 39,8
	11-13 день	424,0 ± 25,7*
Больные, получавшие МТ, n = 36	1-3 день	316,9 ± 38,4
	11-13 день	405,8 ± 21,7
Больные, получавшие МТ+Пл., n = 16	1-3 день	305,1 ± 44,3
	11-13 день	387,4 ± 31,2

* достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p<0,05$)

3.5 Анализ влияния комплексной терапии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких

Для изучения качества жизни использовали САТ-тест и опросник SF-36

Анализ данных САТ-теста после лечения выявил достоверное улучшение показателей по сравнению с исходными данными. Под влиянием комбинированной лазеротерапии показатели САТ-теста уменьшились с $23,59 \pm 3,21$ балла ($p < 0,05$) до $20,4 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$), что было достоверно выше, чем в сравниваемых группах: при применении стандартной медикаментозной терапии с $26,06 \pm 3,34$ до $22,64 \pm 3,11$ балла ($p > 0,1$) и в группе «плацебо», с $24,93 \pm 4,09$ до $21,8 \pm 2,03$ балла ($p > 0,1$) (рис. 20)

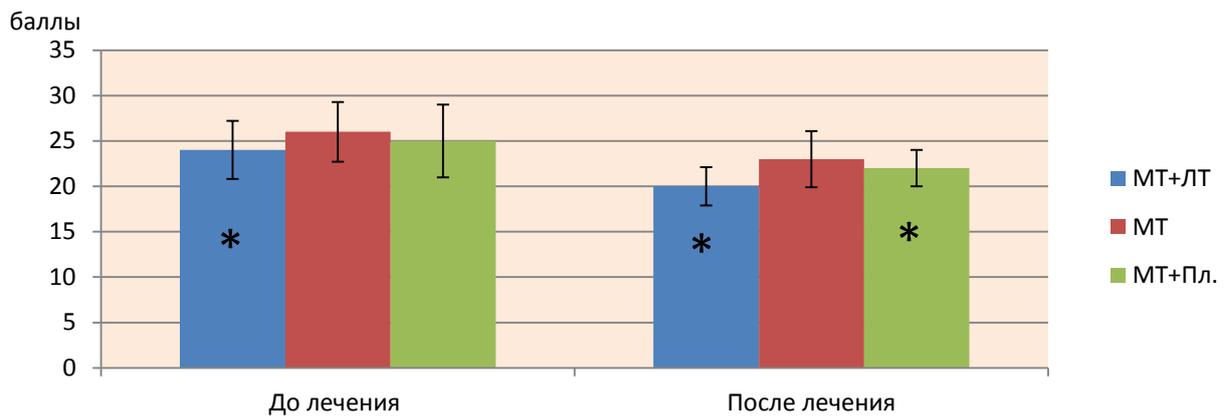
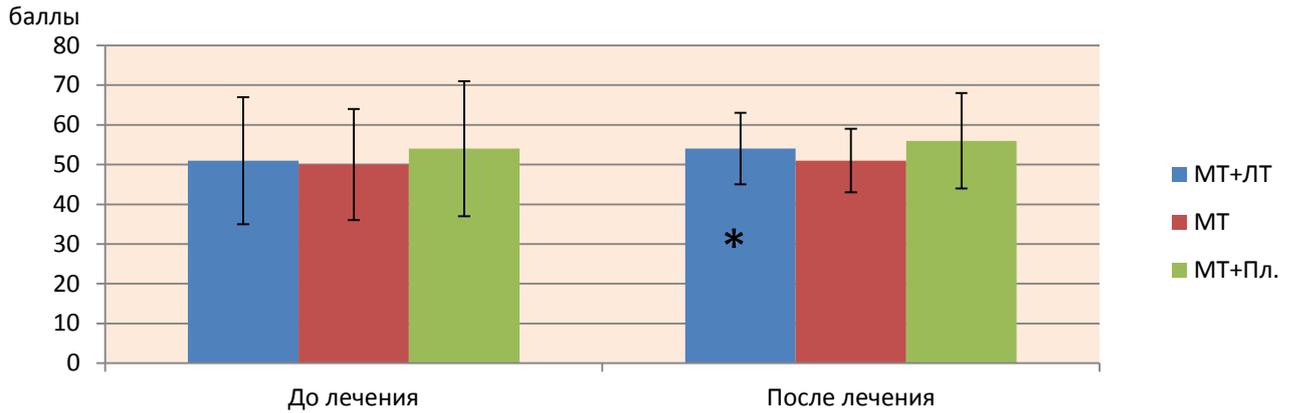


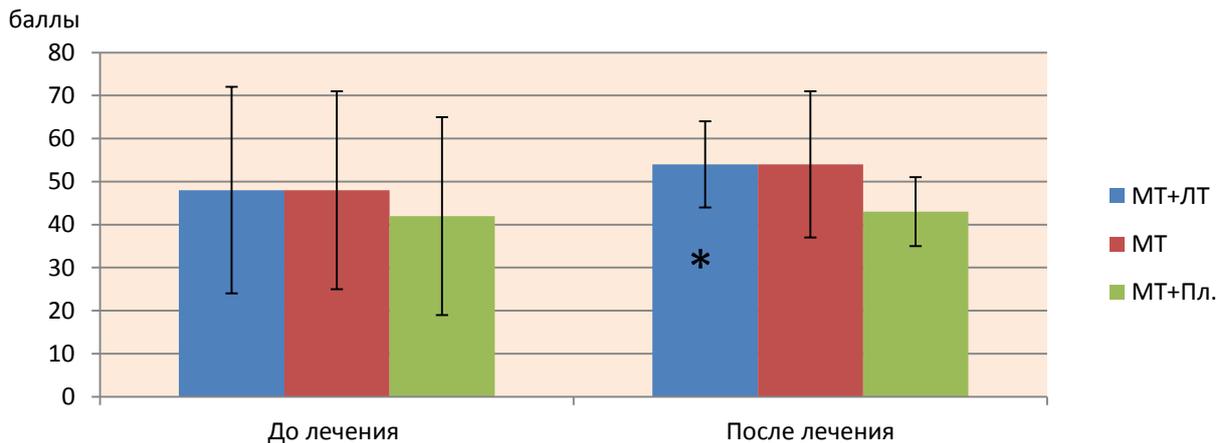
Рис. 20 Динамика показателя САТ-теста у больных в группах наблюдения (* достоверность различий между показателями до и после лечения ($p < 0,05$))

На фоне лечения уже к 11-13 дню было отмечено небольшое улучшение ряда показателей КЖ, определяемых по опроснику SF-36. Из физического компонента, положительная динамика отмечена у показателей физической активности (PF) и общего состояния здоровья (GH). PF возросло на 26% в группе больных, получавших комплексную терапию ($p < 0,05$), GH увеличился на 6,2%, 2,2%, 3,7% в группах. Но достоверными ($p < 0,05$) изменения были только в группе больных, получавших ЛТ по предлагаемой методике (рис. 21).



*Рис. 21 Динамика показателя GH в группах больных
(* достоверность различий между показателями до и после лечения ($p < 0,05$))*

Из психического компонента положительная динамика на 11-13 день зарегистрирована у показателя RE (ролевое эмоциональное функционирование) и МН (психическое здоровье) – на 11%, 12%, 10% и 8%, 7,4%, 3,4% соответственно в группах. Остальные показатели во всех группах практически не изменились или мало и недостоверно возросли (рис. 22, 23).



*Рис. 22 Динамика показателя RE в группах наблюдения
(* - достоверность различий между показателями до и после лечения ($p < 0,05$))*

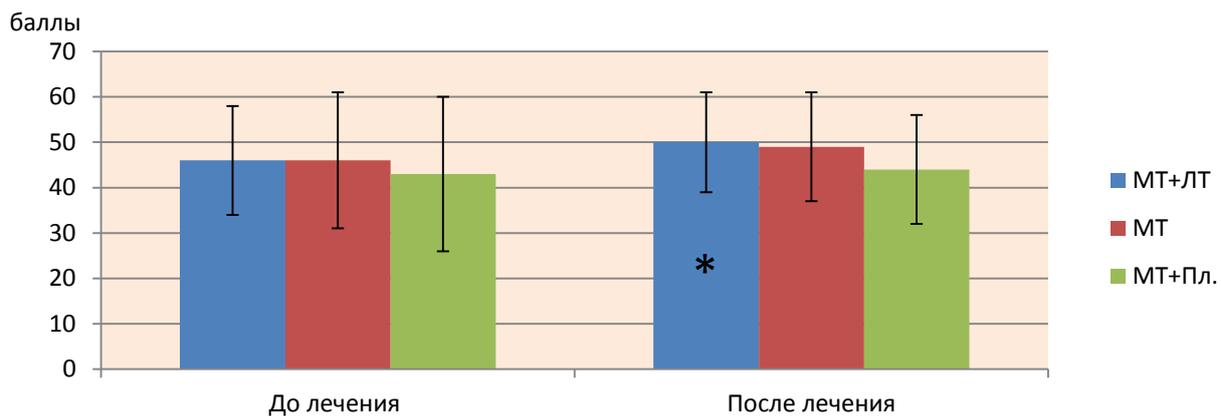


Рис. 23 Динамика показателя МН в группах наблюдения больных

Таким образом, по результатам САТ-теста и опросника SF-36 наблюдалось улучшение качества жизни во всех группах, но более значимым оно было при применении комплексной терапии.

3.6 Данные корреляционного анализа в группах больных хронической обструктивной болезнью легких

Проведенный корреляционный анализ показал наличие множественных линейных связей между клиническими признаками, характеризующими обострение у больных ХОБЛ с АГ с изучаемыми показателями ФВД, СМАД, активности воспалительного процесса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Были установлены достоверные корреляционные связи (при $P < 0,5$) для следующих показателей: выраженность одышки отрицательно коррелировала с показателями ФВД (ФЖЕЛ: $r = -0,345$, ОФВ₁: $r = -0,30$, ПОС: $r = -0,35$, МОС₂₅: $r = -0,34$, МОС₅₀: $r = -0,32$, МОС₇₅: $r = -0,33$), положительно с показателями СМАД (САДс: $r = 0,19$; ДАДс: $r = 0,25$) (рис. 24, 25, 26, 27).

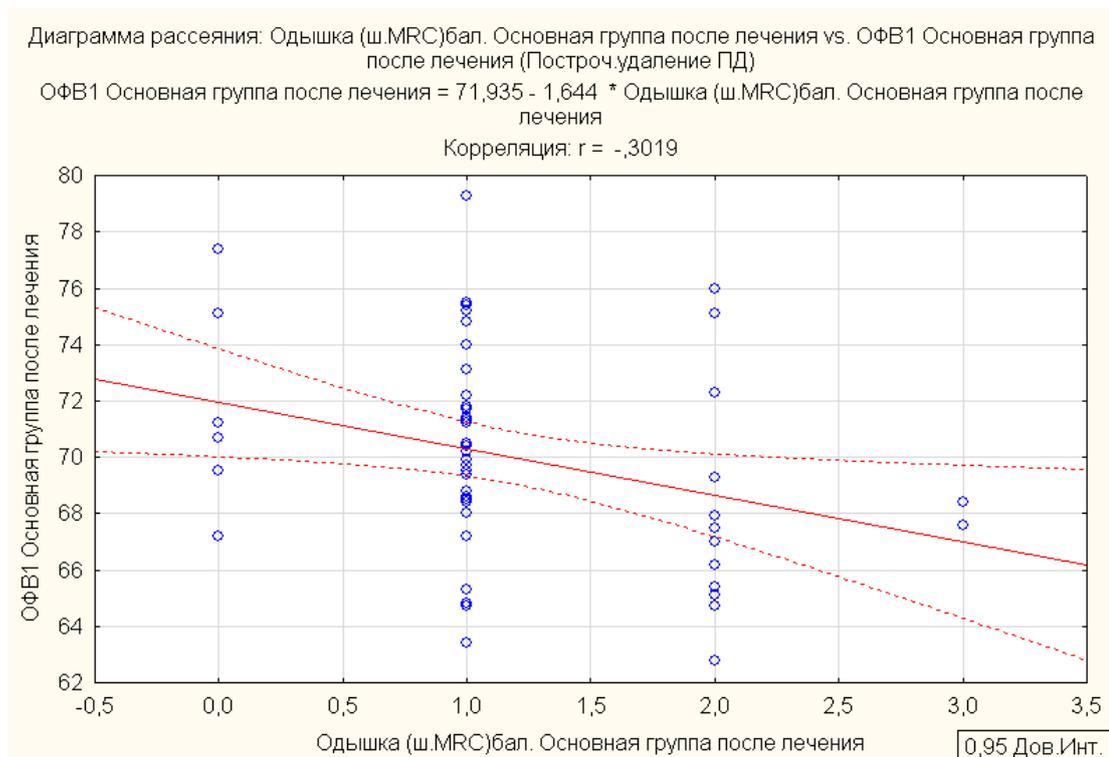


Рис. 24 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей одышки и ОФВ1 в основной группе после лечения

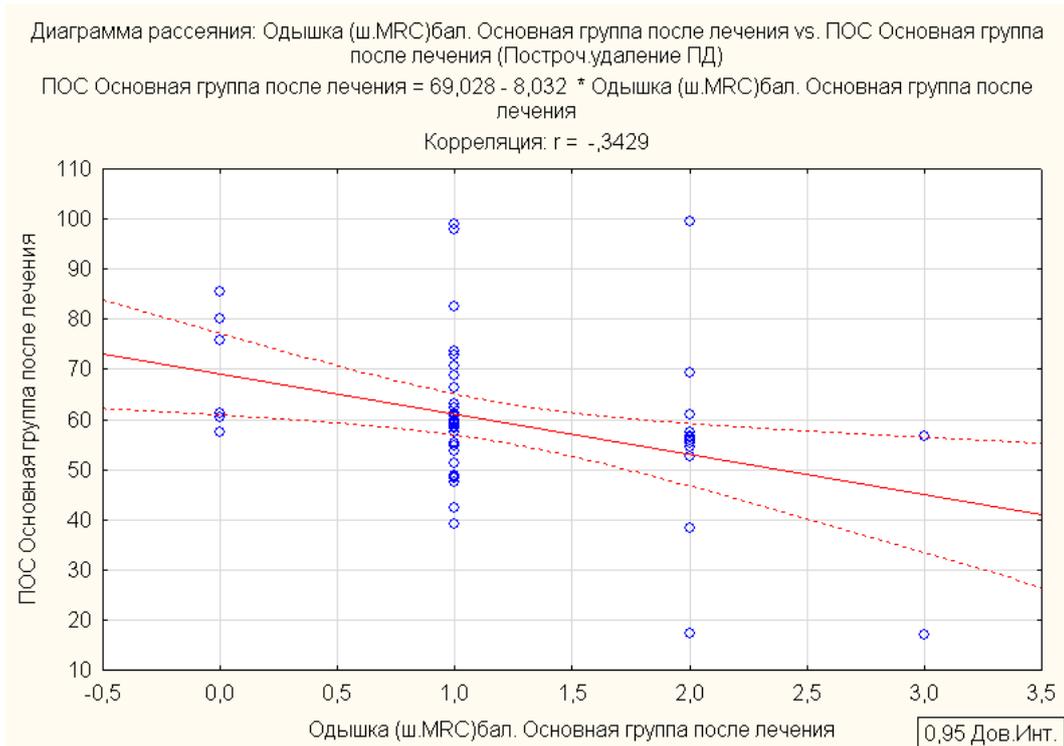


Рис. 25 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей одышки и ПОС в основной группе после лечения

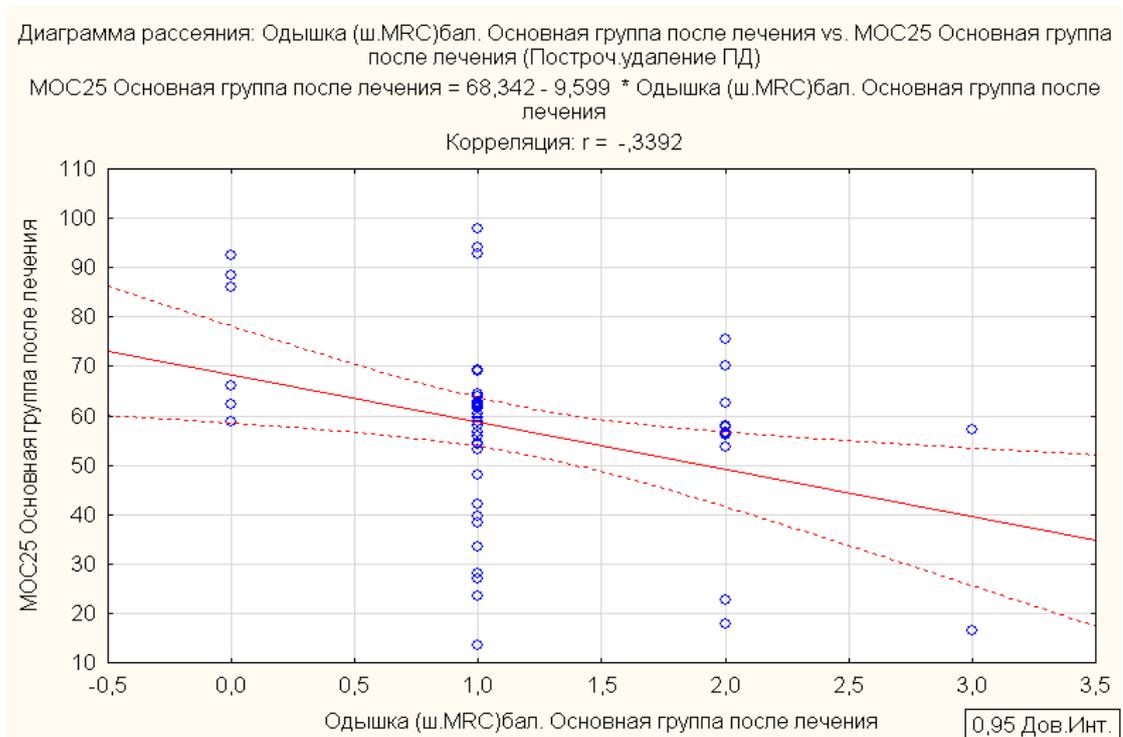


Рис. 26 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей одышки и МОС25 в основной группе после лечения

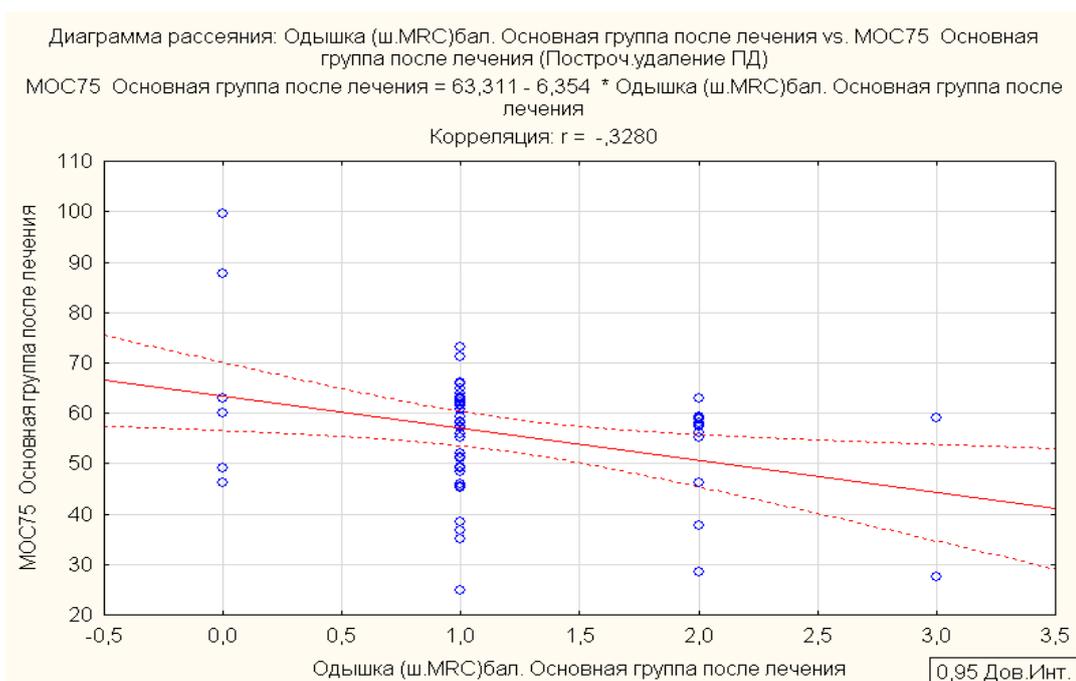


Рис. 27 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей одышки и МОС75 в основной группе после лечения

Выраженность кашля отрицательно коррелировала с ОФВ1 (-0,12), индексом Тиффно ($r = -0,27$), ПОС ($r = -0,35$), МОС₂₅ ($r = -0,13$), положительно с САДс ($r = 0,21$), ДАДс ($r = 0,20$) (рис. 28).

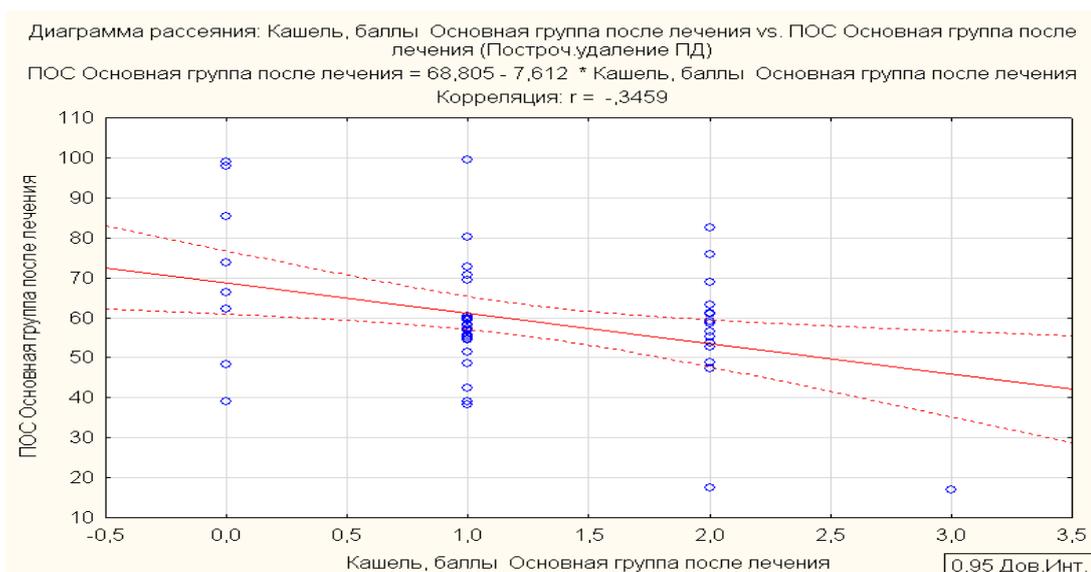


Рис. 28 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей кашля и ПОС в основной группе после лечения

Прямая корреляционная связь установлена между содержанием СРБ и ФЖЕЛ ($r = -0,30$), СРБ и ПОС ($r = -0,17$), СРБ и МОС₇₅ ($r = -0,26$), ДАДд ($r = 0,22$) (рис.29).

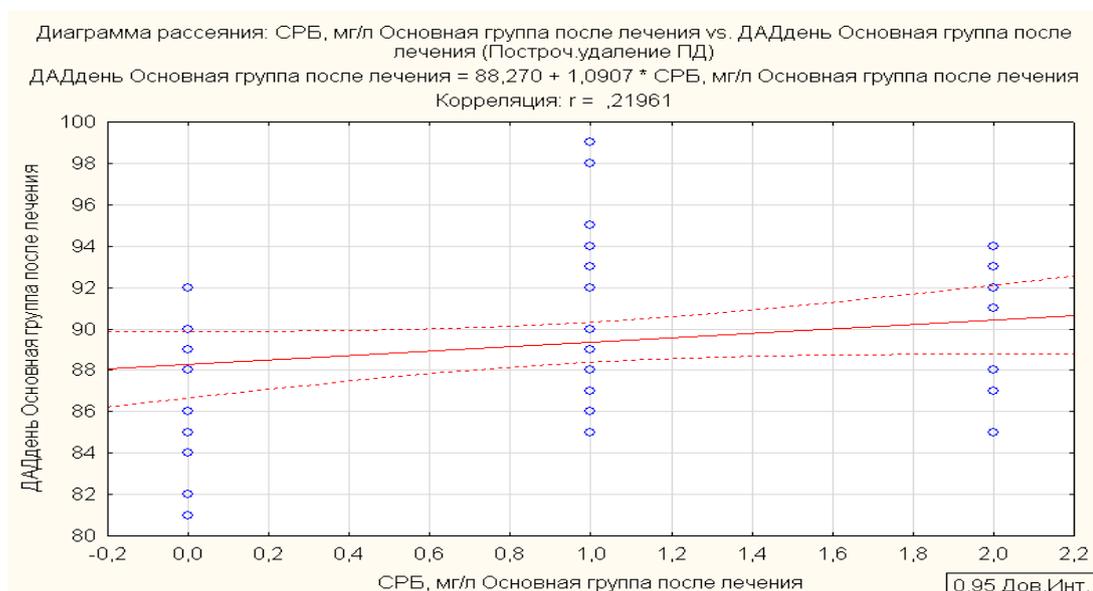


Рис. 29 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей СРБ и ДАДд в основной группе после лечения

Содержание лейкоцитов отрицательно коррелировало с ПОС ($r = - 0,25$), МОС₂₅ ($r = - 0,27$) и положительно с САДс ($r = 0,20$) и ДАДд ($r = 0,14$) (рис. 30, 31, 32).

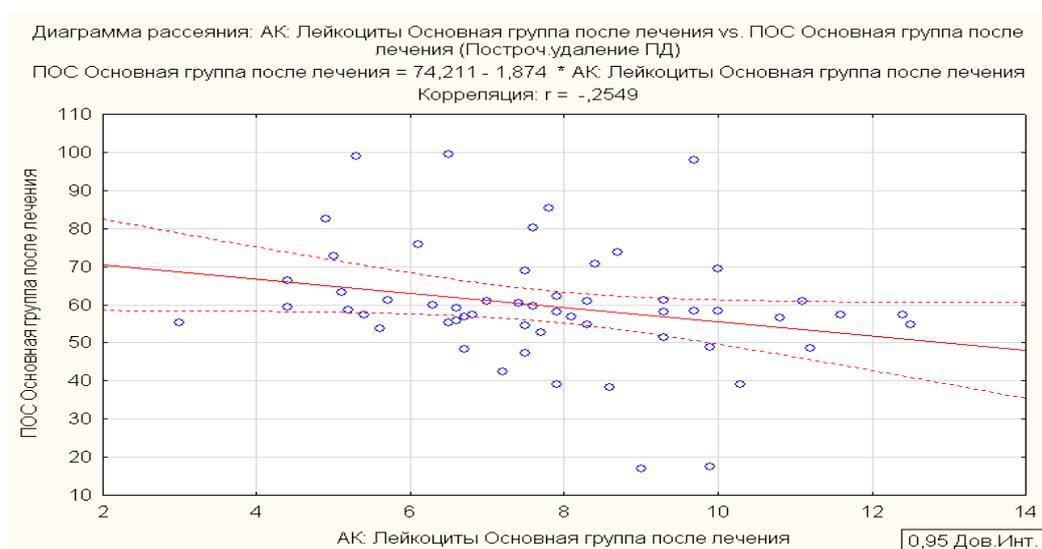


Рис. 30 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей количества лейкоцитов и ПОС в основной группе после лечения

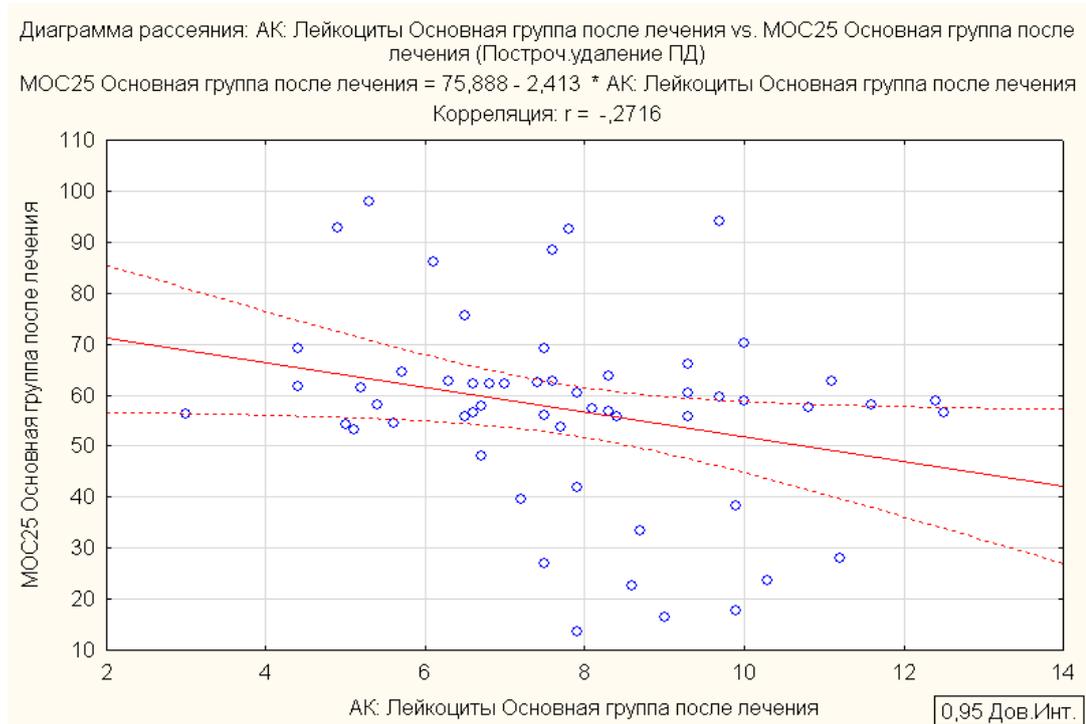


Рис. 31 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей количества лейкоцитов и МОС25 в основной группе после лечения

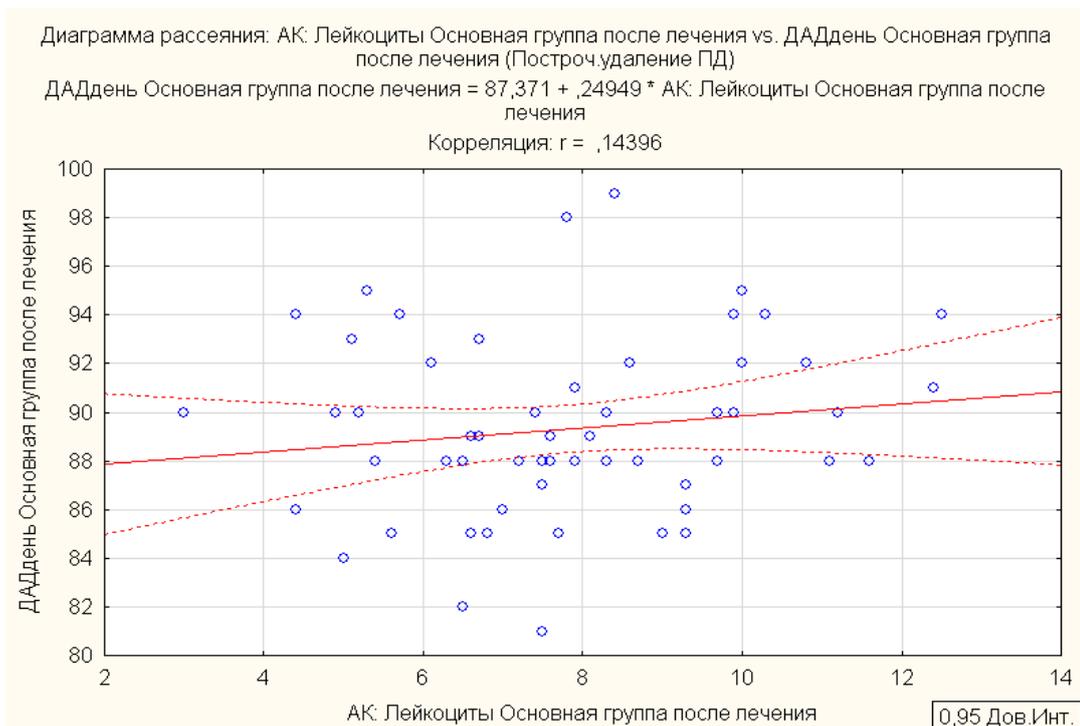


Рис. 32 Результаты корреляционного и регрессионного анализов зависимостей количества лейкоцитов и ОФВ₁ в основной группе после лечения

Сводные данные корреляционного анализа представлены в таблице 29.

Таблица 29

Результаты корреляционного анализа больных ХОБЛ с АГ, получавших ЛТ

Показатели	ОФВ ₁	ПОС	Тифф.	МОС ₂₅	САДс	ДАДс	САДд	ДАДд
Одышка	-0,30*	-0,34*	-0,20	-0,34*	0,18*	0,25*	0,0	0,20
Кашель	-0,12*	-0,35	-0,27*	-0,13	0,21	0,20	0,15	0,26
Лейкоциты	-0,1	-0,25*	-0,13	-0,27*	0,20*	0,1	0,14	0,14
СРБ	-0,12	-0,17	-0,08	-0,19	0,03	0,100	-0,001	0,22*
SaO ₂	0,12	0,25*	0,03	0,1	-0,23	-0,8	-0,14	-0,17
ФНО- α	-0,27	-0,23*	-0,11	-0,17	-0,21*	-0,11	-0,008	-0,003
PF	0,23	-0,34*	0,3	0,1	-0,22*	-0,7	-0,20*	-0,008
GH	0,14	0,25*	0,5	0,01	-0,18*	-0,25*	-0,17	-0,03
VT	0,12	0,13*	0,11	0,08	-0,9	-0,31*	-0,11	-0,09
RE	0,03	0,8	0,15	0,11	-0,17*	-0,15	-0,41*	-0,21*

* достоверность корреляционной связи ($p < 0,05$)

3.7 Результаты катамнестических наблюдений за больными хронической обструктивной болезнью легких через 6 месяцев

Для оценки клинической эффективности предлагаемой методики лазеротерапии, которую больные ХОБЛ с АГ получали в комплексной терапии, было проведено обследование больных через 6 месяцев. За это время из исследования выбыло 18 человек, поэтому в группах осталось соответственно: 45, 30 и 15 пациентов.

Оценка отдаленных результатов проводилась с учетом динамики жалоб, данных объективного осмотра, результатов функциональных исследований (ФВД, СМАД, 6ШМТ), лабораторных и биохимических исследований (общий анализ крови, СРБ, цитокиновый профиль), а также анализа качества жизни (САТ, SF-36). Кроме того было оценено за 6 месяцев: частота повторных госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ и АГ, количество вызовов врача на дом, частота летальных исходов. Также проведена оценка возможности снижения объема принимаемых лекарственных средств больными ХОБЛ с АГ за 6 месяцев.

Через 6 месяцев в группе больных, получавших комбинированную лазеротерапию, отмечено достоверно меньше повторных госпитализаций: $0,86 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) по сравнению с группами МТ и «плацебо»: $1,12 \pm 0,24$ и $1,18 \pm 0,08$ соответственно; меньше обострений: $0,78 \pm 0,08$ – в основных группах сравнения ($p < 0,05$), вызовов врача на дом: $1,14 \pm 0,06$, $2,12 \pm 0,08$, $2,16 \pm 0,6$ соответственно в группах ($p < 0,05$) (рис. 33).

Основными жалобами при обострении заболевания, требующего госпитализации были усиление кашля и одышки, повышение температуры, головные боли, шум в голове. Обострения чаще были связаны с респираторно-вирусными инфекциями. При этом регистрировались лабораторные и функциональные признаки обострения.

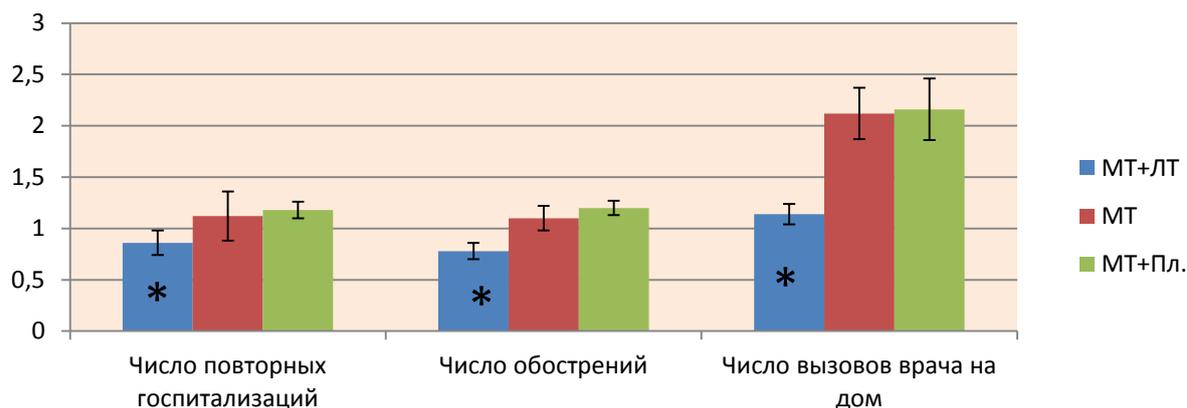


Рис. 33 Количество повторных госпитализаций, обострений и вызовов врача на дом в течение 6 месяцев (достоверность различий между показателями ($p < 0,05$))*

При осмотре через 6 месяцев больные были в состоянии ремиссии, интенсивность основных симптомов: кашля, одышки, слабости, головной боли была достоверно ниже в основной группе, где больные получали комбинированную ЛТ. У всех больных, во всех группах улучшились показатели ФВД: достоверно выросли ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ достоверно вырос в группе, получавших ЛТ до $62,54 \pm 8,3$ ($p < 0,05$) и более значимо, чем в сравниваемых группах. Проба с бронхолитиком показала достоверный прирост ПСВ и ОФВ₁ во всех группах.

Отмечено значимое достоверное увеличение степени сатурации крови в группе, получавших комбинированную ЛТ: до $96,18 \pm 0,34\%$ ($p < 0,05$). Изменилась концентрация системных биомаркеров. До уровня предельно допустимых значений снизился ИЛ-4 во всех изучаемых группах, достоверно и более выражено снизился ФНО- α и ИЛ-8 в основной изучаемой группе ($p < 0,05$). Проводя через 6 месяцев суточное мониторирование АД оценивали те же показатели и проводили сравнительный анализ результатов.

Анализируя динамику АД, мы установили, что выраженность понижения САД за сутки, среднедневных и средненочных показателей у пациентов, получавших комбинированную ЛТ, была достоверно больше.

Таблица 31

Клинико-функциональные результаты катамнестических наблюдений за больными ХОБЛ с АГ через 6 месяцев

Показатели	Больные ХОБЛ с АГ, n = 90 чел.		
	МТ+ЛТ, n = 45 чел.	МТ, n = 30 чел.	МТ+Пл., n = 15 чел.
Кашель (баллы)	1,12 ± 0,01	2,02 ± 0,06	1,98 ± 0,08
Одышка (баллы)	0,9 ± 0,02*	1,3 ± 0,1*	1,3 ± 0,4*
Слабость (баллы)	0,6 ± 0,02*	1,04 ± 0,03*	1,12 ± 0,1
Головная боль (баллы)	1,0 ± 0,01	1,86 ± 0,12	1,64 ± 0,21
ФЖЕЛ, %	78,56 ± 12,3*	68,41 ± 10,04*	70,12 ± 14,8*
ОФВ ₁ , %	70,44 ± 11,1*	67,7 ± 12,3	68,8 ± 11,5
ПСВ, %	62,54 ± 8,3*	56,12 ± 9,8	60,4 ± 8,8
Прирост ОФВ ₁	12,2 ± 1,8*	10,7 ± 2,3*	10,8 ± 1,5*
Прирост ПСВ	10,62 ± 2,1*	8,18 ± 1,2*	7,85 ± 2,2*
SpO ₂ , %	96,18 ± 0,34*	95,12 ± 0,12	94,14 ± 0,23
ФНО-α	6,8 ± 0,2*	10,3 ± 0,5*	12,4 ± 0,3*
ИЛ-4	1,52 ± 0,08	1,88 ± 0,12	1,86 ± 0,1
ИЛ-8	4,5 ± 0,3*	6,3 ± 0,8*	7,4 ± 0,3*

* достоверность различий между показателями (p<0,05)

Таблица 32

Результаты катамнестических наблюдений за больными ХОБЛ с АГ через 6 месяцев (6ШМТ, СМАД, САТ)

Показатели	Больные ХОБЛ с АГ, n = 90 чел.		
	МТ+ЛТ, n = 45	МТ, n = 30	МТ+Пл., n = 15
6 ШМТ, м	546,4 ± 23,8*	464,2 ± 18,5	472,8 ± 20,8*
САДс, мм рт.ст.	126,81 ± 3,14*	136,4 ± 12,1	138,11 ± 11,4
ДАДс, мм рт.ст.	80,26 ± 4,12	86,64 ± 4,24	84,46 ± 3,12
САДд, мм рт.ст.	134,25 ± 4,12*	142,12 ± 8,04	140,24 ± 12,01
ДАДд, мм рт.ст.	86,12 ± 2,24*	90,64 ± 4,22	88,24 ± 4,08
САДн, мм рт.ст.	116,18 ± 8,12	122,14 ± 6,08	120,18 ± 4,12
ДАДн, мм рт.ст.	68,44 ± 4,08	72,68 ± 4,21	72,06 ± 6,04
PS-АД, мм рт.ст.	46,55 ± 0,98	49,76 ± 7,86	53,65 ± 8,28

* достоверность различий между показателями (p<0,05)

САД за сутки, через 6 месяцев, соответствовало $126,81 \pm 3,14(p<0,05)$ мм рт.ст., при этом снижение за период наблюдения составило 33,83 мм рт.ст. В сравниваемых группах снижение было достоверным: на 22,58 мм рт.ст. и 18,98 мм рт.ст. соответственно. Снижение АД за сутки происходило на фоне снижения АД за день и ночь. САД за день составил: $134,25$ мм рт.ст. $\pm 4,12(p<0,05)$ (снижение за 6 месяцев составило 33,93 мм рт.ст.), САД за ночь – $116,18 \pm 8,12$ мм рт.ст (снижение за 6 месяцев 21, 87 мм рт.ст.) ($p>0,1$).

Достоверно изменялось значение ДАДд за 6 месяцев в группе, получавших ЛТ: до $86,12 \pm 2,24(p<0,05)$ на 16,11 мм рт.ст., тогда как в сравниваемых группах снижение было недостоверным: на 13,02 мм рт.ст. и 15,64 мм рт.ст. соответственно в группах ($p>0,1$).

Значение ДАДн за 6 месяцев также снизились но недостоверно, во всех группах ($p>0,1$).

Всем больным через 6 месяцев проводили тест с 6-ти минутной ходьбой. Установлено, что прирост пройденной дистанции, после выписки из стационара, возрос на 62,1 м, в группе больных, получавших комбинированную ЛТ и на 38,4 м и 18,3 м в сравниваемых группах, где он был недостоверен ($p>0,1$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии курса комбинированной ЛТ в комплексном лечении больных ХОБЛ с АГ. На фоне улучшения клинико-функциональных и биохимических признаков обострения ХОБЛ наблюдается долговременный гипотензивный эффект воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасным и зеленым светом на фоне улучшения переносимости физических нагрузок.

Результаты динамики показателей КЖ у больных ХОБЛ с АГ в течение 6 месяцев оценивали с помощью САТ-теста и опросника SF-36 (таблицы 30, 29).

После курса лазеротерапии отмечено снижение показателей САТ-теста до 15,4 балла, что характеризует умеренное влияние заболевания на жизнь пациента ($p<0,001$). Изменился показатель САТ-теста и в сравниваемых

группах, но незначительно, оставшись на границе значений умеренного и сильного влияния на жизнь пациента: до 21,8 балла и 20,50 баллов соответственно ($p>0,1$).

Таблица 33

Динамика показателей качества жизни больных ХОБЛ с АГ
по результатам опросника SF-36 ($M\pm\delta$)

Группы больных Сроки наблюдения		Показатели физического компонента здоровья			
		PF	RP	GH	BP
Больные, получавшие МТ+ЛТ	1-3 день	50,62 ±15,08	59,25±20,83	50,78 ±16,13	29,49 ±12,51
	11-13 день	68,41±12,13*	62,12±10,12	54,11±9,11*	28,84± 7,5
	6 месяцев	73,75 ±13,38*	74,22±18,54*	56,25±12,18	28,4 ±12,36
Больные, получавшие МТ	1-3 день	48,75 ±12,56	56,81±20,18	49,72 ±14,29	28,89 ±14,69
	11-13 день	49,14±9,81	57,14±10,05	50,83±8,25	29,11± 10,08
	6 месяцев	50,46 ±14,77	61,67±16,06	51,67±13,65	32,92 ±13,82
Больные, получавшие МТ+Пл.	1-3 день	48,43 ±17,64	56,56±23,22	54,38 ±16,52	31,69 ±12,87
	11-13 день	49,14±12,11	56,74±18,12	55,83±12,13	36,14± 8,03
	6 месяцев	52,0 ±9,19	63,5±17,96	56,5±14,92	41,7 ±11,68

* достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования ($p<0,05$)

Таблица 34

Динамика показателей КЖ: психического компонента здоровья больных
ХОБЛ с АГ SF- 36 ($M\pm\delta$)

Группы больных Сроки наблюдения		Показатели психического компонента			
		VT	SF	RE	MH
Больные, получавшие МТ+ЛТ	1-3 день	34,18 ±7,06	55,34±18,42	48,47 ±24,17	46,19 ±12,91
	11-13 день	38,23±8,12	57,18±13,12	54,11±10,3*	50,14±11,12*
	6 месяцев	48,28 ±8,95*	62,11±11,22*	63,54±22,97*	55,97±10,19*
Больные, получавшие МТ	1-3 день	34,03 ±6,74	52,43±17,63	48,15 ±24,49	45,53 ±14,99
	11-13 день	36,12±7,18	52,81±15,11	54,03±17,11	49,14± 12,17
	6 месяцев	48,0 ±8,47*	56,77±15,19	60,72±24,04*	58,21±11,64*
Больные, получавшие МТ+Пл.	1-3 день	37,81 ±5,76	47,66±18,38	41,66 ±22,77	43,62 ±16,54
	11-13 день	38,14±6,21	47,83±12,01	43,21±8,03	44,68± 12,03
	6 месяцев	41,5 ±5,79	48,77±18,13	46,69±17,17	47,3 ±6,23

$p<0,05$ * достоверность различий между показателями на 1-3 и 11-13 дни исследования

Анализ показателей физического компонента по опроснику SF-36 показал, что через 6 месяцев в группе больных, получавших комплексную терапию с курсом ЛТ, достоверно увеличились показатели RE(физической активности) до $73,75 \pm 13,38$ ($p < 0,001$), достоверный прирост с начала наблюдений составил 23,13 и RP (роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности) до $74,22 \pm 18,54$ ($p < 0,001$), с достоверным приростом 14,97 баллов. В сравниваемых группах эти показатели также возросли, но изменения более недостоверны ($p > 0,1$).

Показатель общего здоровья (GH) вырос через 6 месяцев во всех группах, но эти изменения были недостоверны ($p > 0,1$) (рис. 34).

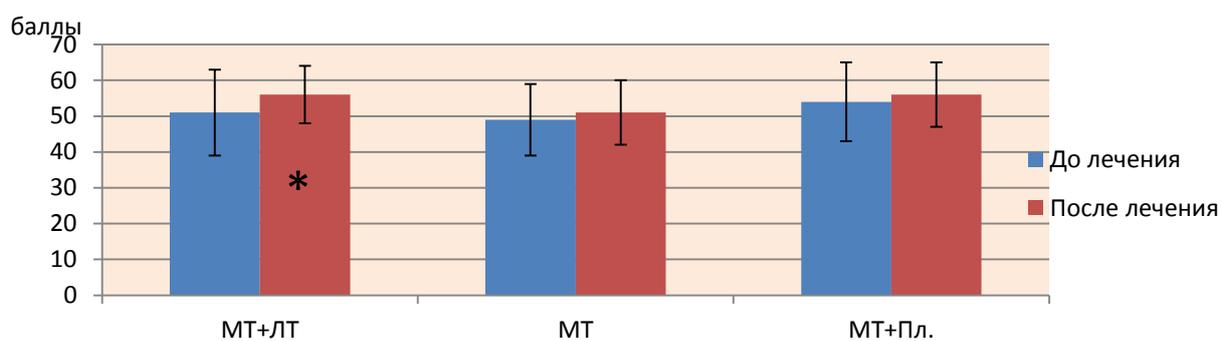


Рис. 34 Динамика общего показателя (GH) здоровья через 6 месяцев (* достоверность различий между показателями до и после лечения ($p < 0,05$))

Достоверно увеличились значения VT (оценка жизнеспособности), RE (роль эмоциональных проблем) и MH (психическое здоровье) в группах больных, получавших комбинированную ЛТ и MT без ЛТ - прирост VT составил 14,1 ($p < 0,001$) и 13,97 ($p < 0,001$), прирост RE – 15,07 ($p < 0,001$) и 12,57 ($p < 0,001$), прирост MH – 9,78 ($p < 0,001$) и 12,68 ($p < 0,001$) соответственно в группах. Не было выявлено достоверных различий между показателями в группе больных, получавших «плацебо» процедуры. Возрос показатель социальной активности: в основной группе больных достоверно на 6,77 ($p < 0,001$) и недостоверно в сравниваемых группах (рис. 35)

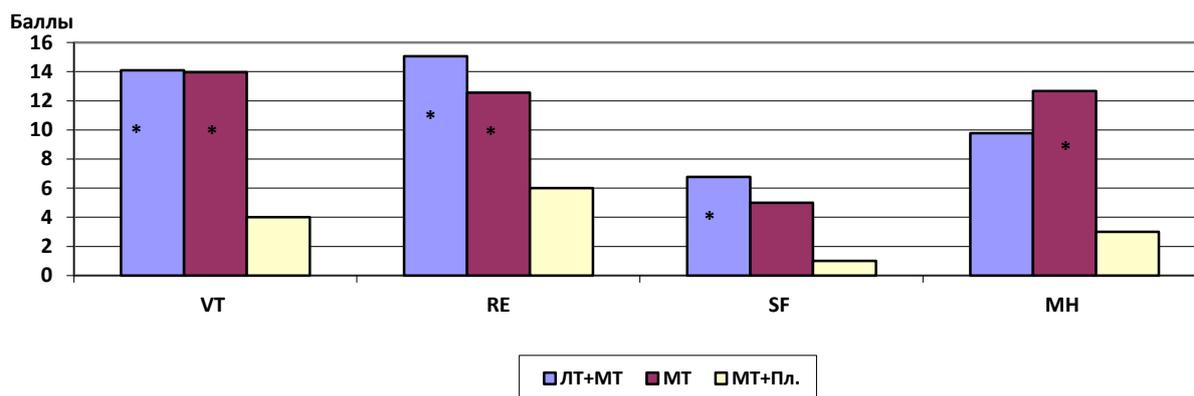


Рис. 35 Прирост показателей психического компонента здоровья (* достоверность различий между показателями до лечения и через полгода после лечения ($p < 0,05$))

Результаты изучения КЖ больных ХОБЛ с АГ через 6 месяцев показали, что комплексное лечение с применением терапии способствует улучшению уровня общего КЖ на фоне повышения физической активности и шкал, отвечающих за социальные и психические аспекты жизнедеятельности.

В течение 6 месяцев был проведен анализ длительности ремиссии в группах больных. Достоверно значима она была в группе получавших ЛТ (рис. 36).

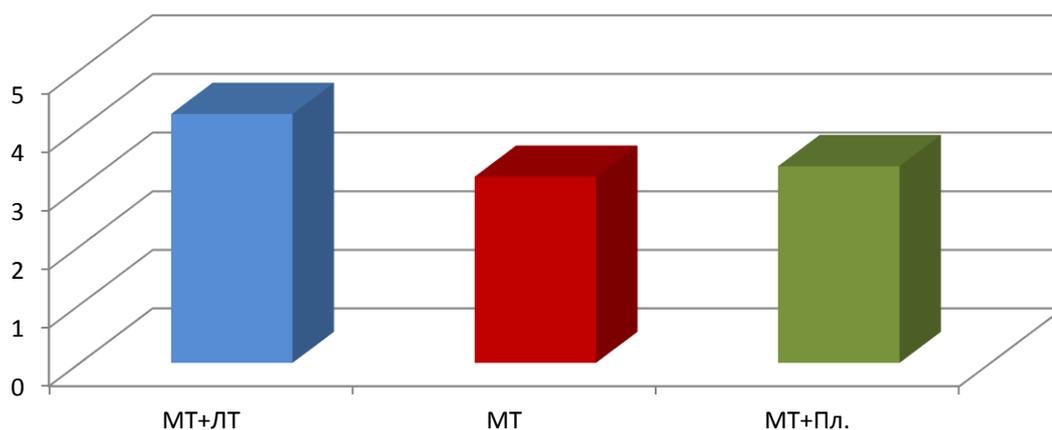


Рис. 36 Длительность ремиссии в течение 6 месяцев (* достоверность различий между показателями ($p < 0,05$))

Одним из критериев эффективности лечения с помощью комбинированной ЛТ является возможность снижения объема принимаемых

лекарственных препаратов. Изучали количество принимаемой больными бронхолитической терапии. В группе больных, принимавших курс ЛТ, объем бронхолитических средств через 6 месяцев уменьшился до 44,8%, при применении МТ без ЛТ – на 22,6%, в группе больных, принимавших «плацебо» процедуры – на 33,6% (рис 37).

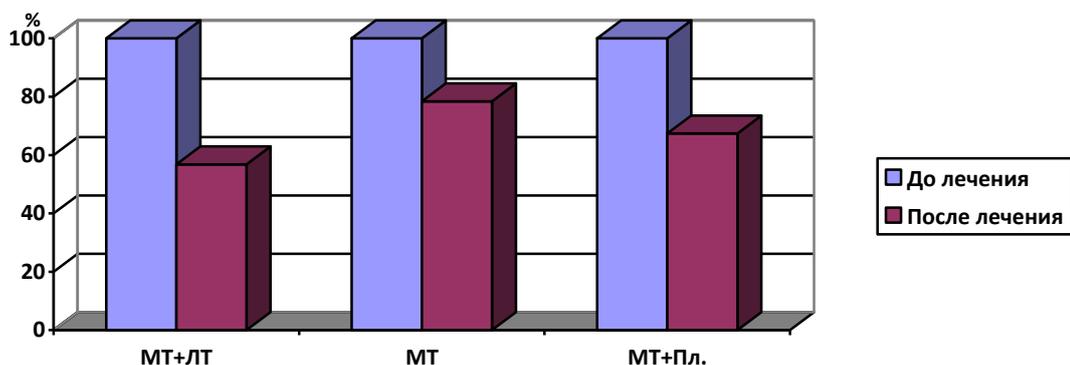


Рис. 37 Объем принимаемых бронхолитических препаратов

Для иллюстрации эффективности процедур лазеротерапии, проводимых по предлагаемой методике, приводим клинический пример.

Клинический пример: Больной С., 58 лет, находился на лечении в пульмонологическом отделении ГКБ № 20 с диагнозом: Хроническая обструктивная болезнь легких, среднетяжелое течение, обострение. Гипертоническая болезнь II стадии, степень артериальной гипертензии II, риск ССО IV ХСНII ФКII. Аденома предстательной железы.

При поступлении предъявлял жалобы на постоянный кашель с трудно отделяемой мокротой желтоватого цвета, одышку при ходьбе, ощущение заложенности в груди, общую слабость, периодические головные боли, головокружение.

Считает себя больным в течение 10 лет, когда впервые был поставлен диагноз ХОБЛ. Периодически находился на стационарном лечении. Последнее ухудшение самочувствия в течение 8 дней, когда усилились одышка и кашель, увеличилось количество мокроты.

На момент поступления находился в состоянии средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы чистые. Телосложение нормостеническое. Грудная клетка симметричная, цилиндрической формы, безболезнена при пальпации, ЧДД = 22 в минуту. Экспираторная одышка. Перкуторный звук – легочный с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание ослабленное везикулярное, сухие хрипы над всеми полями, при откашливании сохраняются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. При перкуссии сердца границы относительной сердечной тупости: правая по – правому краю грудины, верхняя – верхний край III ребра, левая – на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. АД 165/95 мм рт. ст. Пульс 75 уд./мин. ЧСС 75 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет. Самооценка кашля по ВАШ – 7 баллов, одышки по шкале mMRC – 5 баллов.

Общий анализ крови: гемоглобин – 138 г/л; эритроциты – $4,1 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты – $6,7 \cdot 10^9/л$; СОЭ – 15 мм/ч. Общий анализ мочи: прозрачность – пр.; реакция кислая; цвет с/ж; белок – нет; эпителий – незначительное количество; L – 0-1 в поле зрения; слизь – нет; бактерий – нет. Биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л; глюкоза – 4,2 ммоль/л; билирубин общий – 10,6 мкмоль/л; АЛАТ – 28 Е/л; АСАТ – 14 Е/л; СРБ – 3 мг/л. Уровень цитокинов: ИЛ-4 – 2,9 нг/мл, ИЛ-8 – 9,8 нг/мл, ФНО- α – 20 нг/мл. Газовый анализ крови: pO_2 – 60, pCO_2 – 38. Анализ мокроты: лейкоциты 2-3 в поле зрения, эпителий мало.

Тест с шестиминутной ходьбой – 247 м.

Рентгенография органов грудной клетки: Заключение: ослабление сосудистого рисунка. ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС – 72 в минуту. ЭОС смещена вправо умеренно выраженные изменения миокарда.

УЗИ почек: патологии не выявлено.

Спирометрия: ФЖЕЛ – 44,2% от должного, ОФВ1 – 49,6% от должного, индекс Тиффно – 63,2% от должного, ПОС – 63,4% от должного, МОС25 – 61,3% от должного, МОС50 – 46,4% от должного, МОС75 – 50,5% от должного. После пробы с бронхолитиком: ФЖЕЛ – 47,62% от должного, ОФВ1 – 52,44 % от должного, индекс Тиффно – 63,56% от должного, ПОС – 64,89% от должного, МОС25 – 64,61% от должного, МОС50 – 48,35% от должного, МОС75 – 52,36% от должного.

Суточное мониторирование АД: САД(24) – 157 мм рт.ст., ДАД(24) - 100 мм рт. ст., САД(Д) – 164 мм рт. ст., ДАД(Д) – 105 мм рт. ст., САД(Н) – 134 мм рт. ст., ДАД(Н) – 84 мм рт. ст., вариабельность САДд – 16,8 мм рт. ст., вариабельность ДАДд – 11, 4 мм рт. ст., вариабельность САДн – 14,3 мм рт. ст., вариабельность ДАДн – 9,4 мм рт. ст., индекс времени САДд – 67,4 мм рт. ст., индекс времени ДАДд – 57,4 мм рт. ст., индекс времени САДн – 80,1 мм рт. ст., индекс времени ДАДн – 60,1 мм рт.ст., ЧСС – 91 уд/мин.

Было проведено лечение: тиотропиум бромид - 18 мкг в сутки, Беродуал Н 2 доза 2 раза в сутки, Ацетилцистеин 200мг 3 раза в сутки, , Лизиноприл 5,10-20 мг/сутки, Индапамид 2,5 мг/сут, лазеротерапия по предлагаемой методике.

На 12 день лечения самочувствие пациента улучшилось: уменьшился кашель (4 балла по ВАШ), мокрота стала слизистого характера, уменьшилась выраженность одышки (4 балла по шкале mMRC). Общий анализ крови: гемоглобин – 137 г/л; эритроциты – 4,1 * 10^{12} /л; лейкоциты – 5,3* 10^9 /л; СОЭ – 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: Об.бел. – 72г/л; глюкоза – 4,0ммоль/л; бил.общ. – 10,2мкмоль/л; АЛАТ – 32 Е/л; АСАТ – 13Е/л; СРБ – 1мг/л. Уровень цитокинов: ИЛ-4 – 1,76 нг/мл, ИЛ-8 – 8,2 нг/мл, ФНО- α – 18,4 нг/мл. Газовый анализ крови: рО₂ – 60, рСО₂-38. Анализ мокроты: лейкоциты 2-3 в поле зр., эпителий мало.

Тест с шестиминутной ходьбой: 368м

Спирометрия: ФЖЕЛ – 52,6% от должного, ОФВ1 – 58,1% от должного, индекс Тиффно – 71,2% от должного, ПОС – 70,4% от должного, МОС25 –

68,3% от должного, МОС50 – 54,6% от должного, МОС75 – 58,7% от должного. После пробы с бронхолитиком: ФЖЕЛ – 58,6% от должного, ОФВ1 – 56,2 % от должного, индекс Тиффно – 76,3% от должного, ПОС – 75,9% от должного, МОС25 – 74,1% от должного, МОС50 – 60,2% от должного, МОС75 – 64,3% от должного.

Суточное мониторирование АД: САД(24) – 136 мм рт.ст., ДАД(24) - 78 мм рт. ст., САД(Д) – 140 мм рт. ст., ДАД(Д) – 95 мм рт. ст., САД(Н) – 116 мм рт. ст., ДАД(Н) – 70 мм рт. ст., вариабельность САДд – 8,2 мм рт. ст., вариабельность ДАДд – 7,8 мм рт. ст., вариабельность САДн – 8,3 мм рт. ст., вариабельность ДАДн – 6,3 мм рт. ст., индекс времени САДд – 30,4 мм рт. ст., индекс времени ДАДд – 27,9 мм рт. ст., индекс времени САДн – 46,0 мм рт. ст., индекс времени ДАДн – 24,3 мм рт.ст., ЧСС – 78 в мин.

Больной был приглашен на осмотр через 6 месяцев. За это время он один раз обращался к участковому терапевту, по поводу усилившегося кашля и одышки на фоне простудного заболевания, после лечения состояние улучшилось. На момент осмотра предъявлял жалобы на одышку при ходьбе, ощущение заложенности в груди, периодические головные боли. Объективно: ЧДД – 20 в минуту, пульс – 78 в минуту, ритмичен, удовлетворителен по наполнению и напряжению, АД – 138/81 мм рт. ст. Аускультативно: дыхание, ослабленное везикулярное, единичные сухие хрипы над всеми полями, при откашливании сохраняются.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ХОБЛ погибают около 3 млн. человек. В 2007 году в России было зарегистрировано 2,4 млн. больных ХОБЛ [4, 18, 135, 146]. При этом более 40% из них имеют повышенное артериальное давление [37, 56, 111, 150].

Наличие АГ оказывает влияние на течение и прогноз ХОБЛ [32, 188]. Согласно данным многочисленных исследований, причиной смерти больных хронической обструктивной болезнью легких легкого и средне-тяжелого течения чаще всего являются сердечно-сосудистые заболевания, а не дыхательная недостаточность, как считалось раньше [57, 135, 185].

Совместное протекание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких ухудшает качество жизни пациента и может затруднять подбор медикаментозной терапии, так как лекарственные средства, применяемые для лечения одного заболевания, могут оказывать отрицательное влияние на течение другого [32, 188].

Учитывая все выше сказанное, представляется актуальным включение нелекарственных методов терапии хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии в комплексное лечение данной патологии. Проведенные исследования показывают, что низкоинтенсивная лазеротерапия обладает доказанной эффективностью в этой области.

Основными эффектами лазеротерапии на организм при ее использовании в терапевтических целях являются: противовоспалительный, улучшающий микроциркуляцию крови, иммуностимулирующий, анальгезирующий, трофико-регенераторный, десенсибилизирующий, противоотечный [41, 77, 179].

В ряде исследований показана высокая эффективность инфракрасного лазерного излучения в лечении хронических заболеваний органов дыхания. Его применение в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких позволяет ускорить нормализацию клинических показателей, увеличить сроки ремиссии, улучшить показатели внешнего дыхания [87, 96, 104, 122].

Инфракрасное лазерное излучение оказывает положительное влияние и на сердечно-сосудистую систему. Доказана его эффективность в лечении артериальной гипертензии, которая проявляется снижением показателей артериального давления и улучшением субъективных проявлений [22, 52, 104, 139].

Учитывая, что сочетание нескольких методов позволяет достичь более выраженного и максимально устойчивого эффекта, представляется актуальным использование инфракрасного излучения в комбинации с воздействием видимых световых лучей [33, 41, 139, 157].

Действие видимого излучения на организм зависит от спектра. Каждый цвет оказывает свое специфическое воздействие, от которого зависит область его применения. Для лечения артериальной гипертензии наиболее эффективным представляется воздействие зеленым светом, действие которого способствует снятию спазма гладких мышц сосудов и бронхов [68, 95, 115].

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты обследования 108 больных с обострением хронической обструктивной болезнью лёгких среднетяжелого течения с сопутствующей артериальной гипертензией 2 стадии, степенью 1-2, риском сердечно-сосудистых осложнений 2-3, поступивших для обследования и лечения в пульмонологическое отделение Воронежской городской клинической больницы №20.

Диагноз хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) устанавливали, согласно Международной классификации Болезней X-пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения и рекомендаций Федеральной программы «Хронические обструктивные болезни лёгких» (2011) на основании данных клинической картины (жалоб: кашель, одышка, продукция мокроты), анамнестических данных о перенесенных заболеваниях и воздействии факторов риска, данных лабораторных исследований, инструментальных данных (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, постбронходилатационное значение ОФВ₁ менее 80% от должного) [32].

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Всероссийского научного общества кардиологов, 2010 [39].

Для строгого сравнения эффективности методов лечения при отборе больных учитывались длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, результаты предшествующего лечения с целью однородности групп больных.

Среди больных было 80 мужчин (74,0%) и 29 женщин (26,0%) в возрасте от 42 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 4,8$ лет.

Критериями включения в исследуемые группы: стационарные больные обоего пола ХОБЛ средней тяжести, обострение, с сопутствующей артериальной гипертензией 2 стадии, 1-2 степени; возраст - 42-65 лет; длительность заболевания ХОБЛ и артериальной гипертензии более 5 лет.

Критерии исключения: отказ больного от динамического наблюдения, лечения и обследования, легкая и тяжелая степень ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, больные с бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью 3-4 ФК (по NYHA), острым коронарным синдромом, онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, фотодерматозами.

У всех больных проводился подробный сбор анамнеза и тщательное контролируемое исследование за клиническими проявлениями болезни, с учётом субъективных и объективных показателей. При сборе анамнеза оценивались длительность и характер течения ХОБЛ, частота и возможные причины обострений. Уточняли, когда впервые стало повышаться АД, а также уровень его повышения во время обострений ХОБЛ, и вне таковых. Осуществлялся контроль за клиническими и лабораторными признаками, как основного заболевания, так и за функциями других систем организма.

Обследование больных проходило в 3 этапа: до начала лечения, сразу после него и через 6 месяцев, для оценки катamnестических данных.

Все больные были разделены на 3 группы:

1. группа – основная – 56 человек (42 мужчины и 14 женщины), получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с комбинированной лазеротерапией;
2. группа – контрольная – 36 человек (25 мужчин и 11 женщин), получавших только стандартную медикаментозную терапию;
3. группа – плацебо – 16 человек (12 мужчин и 4 женщины), которым помимо стандартного медикаментозного лечения проводились сеансы, имитирующие лазеротерапию.

Анализ клинико-лабораторных признаков заболевания показал эффективность комбинированной лазеротерапии у больных ХОБЛ с АГ. В основной группе больных достоверно раньше, чем при применении МТ прекращались кашель и одышка, уменьшались головная боль и шум в голове, нормализовался сон, уменьшилась слабость. При объективном обследовании достоверно раньше уменьшились количество хрипов в легких, тахипноэ и тахикардия. При сравнении данных клинических признаков в группах больных, получавших МТ и процедуры «плацебо» достоверных различий не было выявлено.

При оценке выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ, с помощью шкал МРСи ВАШ, отмечено достоверно более значимое уменьшение количества баллов у больных, получавших в комплексном лечении комбинированную ЛТ.

У всех больных после проведения спирографии регистрировались изменения бронхиальной проходимости, соответствующие II степени тяжести. Положительная динамика изучаемых показателей на фоне нормализации основных клинико-лабораторных признаков обострения заболевания

наблюдалась во всех изучаемых группах, но более значимые изменения зарегистрированы в группе больных, получавших ЛТ.

Воспалительный процесс при ХОБЛ локализуется не только в малых дыхательных путях, но и в крупных бронхах, в лёгочной паренхиме, в лёгочных сосудах, что подтверждает концепцию системной воспалительной реакции. В нашем исследовании проводилось определение С-реактивного белка и цитокинового профиля, как маркеров воспаления.

Увеличение содержания С-реактивного белка было отмечено у 57,4% больных (62 человека). Применение различных видов терапии показало достоверное его снижение у больных, получавших комбинированную ЛТ в комплексном лечении. Уменьшилась концентрация СРБ и под влиянием стандартной медикаментозной терапии, но изменение не было достоверным, хотя и достигло предельно допустимых значений.

Во всех группах до лечения наблюдалось снижение содержания системных маркеров воспаления ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, но под влиянием комплексной терапии с использованием ЛТ динамика была более значимо выражена.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о бронхолитическом и противовоспалительном действии низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии у больных ХОБЛ с АГ, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [79, 96, 139].

Для лечения АГ применялась ЛТ зеленым светом. Данный вид излучения влияет в основном на сердечно-сосудистую и нервную системы. Он снимает спазмы гладких мышц сосудов и бронхов, оказывает седативное влияние на центральную нервную систему, урежает сердцебиение, снижает артериальное давление. Проведенные исследования доказали эффективность применения зеленого света при лечении АГ [19, 45, 48, 95].

Анализ результатов динамики показателей СМАД показал снижение к 11-13 дню суточного САД и ДАД на фоне снижения дневных и ночных

показателей АД: САДд, ДАДд и САДн, ДАДн во всех изучаемых группах, но достоверные изменения всех показателей были отмечены в группе больных, получавших комплексное лечение с комбинированной ЛТ, кроме того, достоверно уменьшились САД₂₄, САДд и ДАДд в сравниваемых группах.

Отмечено достоверное снижение variability систолического и диастолического дневного и ночного АД в группе больных, получавших ЛТ. В сравниваемых группах, снижение было менее значимым и недостоверным.

На фоне комплексного лечения с применением комбинированной ЛТ у больных основной группы наблюдалось достоверное уменьшение систолического и диастолического давления, как в дневное, так и в ночное время. В результате лечения изменился профиль суточного ритма АД. На фоне увеличения *dipper* уменьшилось количество *night-peaker* и *non-dipper* для систолического и диастолического давления. Аналогичные результаты были получены и другим авторами [19, 95].

Учитывая данные литературы о ценности измерения пульсового АД, мы рассчитали его у всех больных ХОБЛ с АГ и установили достоверное его снижение во всех группах. Однако полученные показатели не были достоверны в сравниваемых группах.

Была определена оценка межвизитной variability клинического АД, которая рассчитывалась для пар последовательных визитов, как стандартное отклонение среднего (SP) для двух средних значений систолического и диастолического артериального давления на этих визитах. Применение комбинированной лазеротерапии в комплексном лечении больных ХОБЛ с АГ приводило к достоверному снижению межвизитной variability АДс и АДд, более выраженному, чем в сравниваемых группах [45, 71].

Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ. На фоне комплексного лечения с применением лазеротерапии по предлагаемой методике у больных достоверно уменьшалась частота регистрации наджелудочковых экстрасистол, наджелудочковой тахикардии, желудочковых

аритмий высоких градаций. Отмечено также уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол за сутки, снижение максимума регистрации градаций желудочковых аритмий. Менее значимые значения данных показателей отмечены в сравниваемых группах. Изучение эпизодов депрессии сегмента ST показало что их количество уменьшилось во всех группах, достоверно под влиянием комплексного лечения с лазеротерапией и в группе больных, получавших только стандартную терапию.

К 11-13 дню наблюдения было отмечено уменьшение интегрального показателя индекса ишемии; статистически достоверное в группе больных, получавших комплексную терапию, с включением комбинированной ЛТ – на 37,6%. В сравниваемых группах снижение отмечено на 13,75% и 18,0% соответственно. Аналогичные результаты были получены и другим авторами [19, 95].

С помощью теста с шестиминутной ходьбой (6-ТШХ), у всех больных определялась степень толерантности к физической нагрузке после различных видов лечения. Следует отметить, что среди всех обследованных пациентов, во всех группах длительность ходьбы достоверно возросла: на 173,7 м ($p < 0,001$), на 108,9 м ($p < 0,001$), на 159,4 м ($p < 0,001$) соответственно в группах, что соотносится с данными полученными другими исследователями [33, 45, 72].

Для изучения качества жизни использовали САТ-тест и опросник SF-36. Анализ данных САТ-теста после лечения выявил достоверное улучшение показателей по сравнению с исходными данными. Под влиянием комбинированной лазеротерапии показатели САТ-теста уменьшились на 3,19 балла, что было достоверно выше, чем в сравниваемых группах.

На фоне лечения уже к 11-13 дню было отмечено небольшое улучшение ряда показателей КЖ, определяемых по опроснику SF-36. Из физического компонента положительная динамика отмечена у показателей PF (физической активности) и общего состояния здоровья (GH). Но достоверными изменения были только в группе больных, получавших ЛТ.

Из психического компонента положительная динамика на 11-13 день зарегистрирована у показателя RE (ролевое эмоциональное функционирование) и МН (психическое здоровье) – на 11%, 12%, 10% и 8%, 7,4%, 3,4% соответственно в группах. Остальные показатели во всех группах практически не изменились или мало и недостоверно возросли, что не противоречит результатам других исследований [33, 67, 71].

Проведенный корреляционный анализ показал наличие множественных линейных связей между клиническими признаками, характеризующими обострение у больных ХОБЛ с АГ с изучаемыми показателями ФВД, СМАД, активности воспалительного процесса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Были установлены достоверные корреляционные связи для следующих показателей: выраженность одышки отрицательно коррелировала с показателями ФВД, положительно с показателями СМАД. Выраженность кашля отрицательно коррелировала с ОФВ1, индексом Тиффно, ПОС, МОС₂₅, положительно с САДс, ДАДс. Прямая корреляционная связь установлена между содержанием СРБ и ФЖЕЛ, СРБ и ПОС, СРБ и МОС₇₅, ДАДд. Содержание лейкоцитов отрицательно коррелировало с ПОС, МОС₂₅ и положительно с САДс и ДАДд. Данные результаты соотносятся с исследованиями других авторов [58, 96].

Анализ отдалённых результатов показал, что через 6 месяцев в группе больных, получавших комбинированную лазеротерапию, на фоне нормализации основных клинико-лабораторных и функциональных признаков заболевания, отмечено достоверно меньше повторных госпитализаций по сравнению с группами МТ и «плацебо», меньше обострений и вызовов врача на дом. Полученные данные свидетельствуют о долговременном гипотензивном эффекте воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасным и зеленым светом на фоне улучшения переносимости физических нагрузок. Аналогичные данные были получены и в других работах [19, 33].

Результаты динамики показателей КЖ у больных ХОБЛ с АГ в течение 6 месяцев оценивали с помощью САТ-теста и опросника SF-36.

После курса комбинированной лазеротерапии отмечено снижение показателей САТ-теста до 15,4 балла, что характеризует умеренное влияние заболевания на жизнь пациента. Изменился показатель САТ-теста и в сравниваемых группах, но незначительно, оставшись на границе значений умеренного и сильного влияния на жизнь пациента: до 21,8 балла и 20,50 баллов соответственно.

Через 6 месяцев в группе больных, получавших комплексную терапию с курсом ЛТ, достоверно увеличились показатели РЕ(физической активности), RP (роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности), показатель общего здоровья (GH).

Изменились и показатели психического компонента здоровья. Достоверно увеличились значения VT (оценка жизнеспособности), RE (роль эмоциональных проблем) и MH (психическое здоровье) в группах больных, получавших комбинированной ЛТ и МТ без ЛТ. Не было выявлено достоверных различий между показателями в группе больных, получавших «плацебо» процедуры. Возрос показатель социальной активности: в основной группе больных достоверно на 6,77 и недостоверно в сравниваемых группах.

Результаты изучения КЖ больных ХОБЛ с АГ через 6 месяцев показали, что комплексное лечение с применением ЛТ способствует улучшению уровня общего КЖ на фоне повышения физической активности и шкал, отвечающих за социальные и психические аспекты жизнедеятельности, что полностью соответствует данным, полученным другими исследователями [67, 72].

Выводы.

1. Течение заболевания у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией характеризуется достоверно более выраженными клиническими и лабораторно-функциональными признаками и снижением эффективности традиционных методов лечения.

2. Патогенетическое действие низкоинтенсивного лазерного излучения реализуется в виде противовоспалительного эффекта, вследствие воздействия на основные зоны бронхиального дерева и надпочечников, что вызывает бронхолитический, противоотечный и стимулирующий микроциркуляцию эффект и подтверждается улучшением основных показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1 на 13,09%, 5,49% и 7,28% соответственно в группах, ПСВ на 11,46%, 3,2% и 6,93%), биомаркеров системного воспаления (ФНО- α на 9,5%, 8,9% и 5,5% соответственно в группах, ИЛ-4 на 39%, 24,8% и 26,7%), значений показателей сатурации крови на фоне нормализации клинико-лабораторных признаков обострения заболевания.

3. Включение комбинированной лазеротерапии в комплексное лечение больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией обосновано биологическим действием зелёного света на рефлексогенные зоны и связано с его гипотензивным, седативным, антиспастическим, нормализующим сосудистый тонус действием, что способствует на фоне лазеротерапии снижению систолического и диастолического давления в течение суток (САДс на 18%, ДАДс на 16%), уменьшению вариабельности систолического и диастолического давления в дневные часы (на 49% и 24% соответственно), снижению времени индекса систолического и диастолического давления в течение суток, снижению межвизитной вариабельности АД (САД на 3,25% и ДАД на 2%), нормализации пульсового артериального давления на фоне улучшения клинической картины.

4. Применение лазеротерапии в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией

способствует увеличению продолжительности ремиссии на 26%, уменьшению повторных обращений к врачу на 47%, госпитализаций на 24%.

5. Повышение толерантности к физической нагрузке на 16% и снижение потребности в лекарственных препаратах до 44,8% на фоне пролонгированного бронхолитического и гипотензивного эффектов при применении лазеротерапии улучшало показатели качества жизни больных в отдаленном периоде.

Практические рекомендации.

1. Лазеротерапию целесообразно включать в комплексное лечение больных, хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией в период обострения, с применением воздействия инфракрасным импульсным лазерным излучением с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 5 Вт, частотой следования импульсов 80 Гц, и хромотерапии зелёным светом 0,53 мкм, мощностью излучения светодиодов 21 мВт.

2. Проведённое исследование подтвердило, что предлагаемая методика лазеротерапии является безопасной, хорошо переносится больными, поэтому может быть использована в лечебно-профилактических и реабилитационных программах диспансерного наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г. Основы физиотерапии в гериатрии: учебное пособие / С.Г. Абрамович. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 190 с.
2. Абросимов В.Н. Особенности синдрома одышки у больных гипертонической болезнью / В.И. Абросимов, С.И. Глотов, Л.А. Жукова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11, № 6 (68). – С. 357-362.
3. Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 29. - С. 36-41.
4. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии: монография / под ред. С.Н. Авдеева. – Москва: Атмосфера, 2014. – Т. 1. - 304 с.
5. Авдеев С.Н. Нарушение газообмена при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. – 2013. - №7. – С. 353-356.
6. Авдеев С.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ; проблемы выбора лекарственных препаратов. / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008. – № 2. – С. 3-8.
7. Агеев Ф.Т. Причины инерции в лечении артериальной гипертензии: исследование riat (reasons for not intensifying antihypertensive treatment) / Ф.Т. Агеев, Р. Ferrar // Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - Т. 18. № 4. - С. 18-22.
8. Аверьянов А.В. Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А.В.Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. –2007. –№3. –С.103-109.
9. Айрапетова Н. С. Хроническая обструктивная болезнь легких: лечение, реабилитация, профилактика / Н. С. Айрапетова // Физиотерапия Бальнеология Реабилитация. – 2009. – № 2. – С. 49-53.

10. Айсанов З.Р. Новые принципы диагностики хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Фарматека. - 2012. - № 15 (248). - С. 62-66.

11. Айсанов З.Р. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями: лечение без компромиссов / З.Р. Айсанов // Consilium Medicum. - 2011. - № С. - С. 19.

12. Акрамова Э.Г. Клинико-диагностическая значимость толщины комплекса интима-медиа при хронической обструктивной болезни легких. / Э.Г. Акрамова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 36-40.

13. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких: автореф. дис.... д-ра мед. наук / А.И. Александрова. — Санкт-Петербург, 1992. – 22 с.

14. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии/ С. Шальнова [и др.] // Врач. –2009. –№ 12. –С. 39–42.

15. Артериальная гипертония и бронхообструктивная патология - особенности клинической картины. / Л.Г. Ратова [и др.]// Системные гипертензии. – 2012. – № 1. – С. 54-58.

16. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности. / В.С. Задионченко [и др.] // Consilium Medicum. Кардиосоматика. – 2010. – №1. – С.1- 3.

17. Бабак С.Л. Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 1) / С.Л. Бабак [и др.] // Доктор.Ру. - 2014. - № 9-10 (97-98). - С. 49-53.

18. Багишева Н.В. Вопросы эпидемиологии и фармакоэкономики хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре на юге западной сибери / Н.В. Багишева // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 12-15.

19. Бадтиева В.А. Лазерная терапия больных гипертонической болезнью с коронарной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / В.А. Бадтиева — Москва, 1996. — 20 с.

20. Белевский А.С. Роль β_2 -агониста длительного действия формотерола (Форадила) в терапии хронической обструктивной болезни легких / А.С.Белевский, Н.П.Княжеская, Ю.К.Новиков // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 3. — С. 27-30.

21. Белевский А.С. САТ-тест – диалог на одном языке с пациентом / А.С. Белевский // Сборник трудов 19-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2009. – С.25.

22. Бородина М.А. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и их коррекция при применении сочетанной физиотерапии : автореф. дис... д-ра мед.наук / М.А.Бородина. —Москва, 2011. — 49 с.

23. Васильев А.П. Гипотензивный эффект лазерного света у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертонией / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Лазерная медицина. – 2004. – Т.8, №3. – С. 114-115.

24. Василькова Т. Метаболический синдром и бронхообструкция - две составляющие системного воспаления / Т.Василькова, Т.Попова, И. Медведева // Врач. –2008. –№8. –С. 19-21.

25. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: в поисках оптимального контроля над болезнью / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Медицинский совет. - 2013. - № 11. - С. 10-13.

26. Визель И.Ю. Патогенетическая терапия хронической обструктивной болезни легких: поиск решений / И.Ю.Визель, Е.Ю. Пронина, А.А. Визель // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12. № 11. - С. 43-46.

27. Визель И.Ю. Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких (хобл) в течение 2-5 лет. Обзор

литературы / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. - 2009. - Т. 2. № 1. - С. 27-31.

28. Вильчинская Н.В. Особенности течения и принципы медикаментозной коррекции гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис....канд. мед. Наук / Н.В.Вильчинская. – Москва, 2005. – 30 с.

29. Влияние ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кузубова [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 84-87.

30. Внутривенное лазерное облучение крови (длина волны – 405 нм) в комплексном лечении больных с перитонитом / А.В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, Вып. 1. – С. 13-13.

31. Гарцева Н.Н. Влияние лазерного излучения с длиной волны 510 нм на симпато-адреналовую систему / Н.Н. Гарцева // Гигиенические аспекты использования лазерного излучения в народном хозяйстве. – Москва, 1982.- С. 152.

32. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.

33. Гончарова И.А. Клиническая эффективность лазеро- и хромотерапии при лечении коморбидной патологии внутренних органов / И.А. Гончарова // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы 35 Международной научно-практической конференции. –Харьков, 2011. – С.34-35.

34. Грибанов А.Н. Вегетативная регуляция у больных артериальной гипертонией при немедикаментозных методах лечения: автореф. дис... д-ра мед. наук. / А.Н. Грибанов. – Москва, 2004. – 40 с.

35. Грошева Е.С.Эффективность сочетанного применения квч-

пунктуры низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Грошева; Воронежская мед. академия. – Воронеж, 2009. – 23с.

36. Данилов А.В. Диагностика, лечение, профилактика хронической обструктивной болезни легких у сотрудников сельскохозяйственного предприятия: автореф. дис. ...канд мед наук / А.В. Данилов. – Рязань, 2010. – 44 с.

37. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией и другой патологией / Л.И.Дворецкий // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 10. – С. 672-676.

38. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. - 2013. - Т. 10. № 1. - С. 5-34.

39. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. - № 3. – С. 5–26.

40. Динамика показателей оксидативного стресса у больных хобл с сопутствующей ИБС на фоне комплексного лечения с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и триметазида / В.И. Болотских [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-2. – С. 157-160.

41. Динамика функциональных, антиоксидантных и гормональных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких при комбинированном лечении низкоинтенсивным лазерным излучением / В.А. Никитин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 263-266.

42. Долгушева Ю.А. Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями / Ю.А. Долгушева [и др.] // Системные гипертензии. - 2015. - Т. 12. № 1. - С. 65-69.

43. Долженко М.Н. Вновь о пульмоногенной гипертензии: миф или реальность? / М.Н. Долженко // Новости медицины и фармации. Кардиология. – 2008. – С. 241.

44. Егоршин В.Ф. Состояние микроциркуляторного русла у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / В.С. Егоршин, В.В. Троцюк // Терапевтический архив. — 1978. — Т. 65, № 4. — С. 102-105.

45. Ето О.А. Клиническая эффективность лечения гипертонической болезни с применением низкоинтенсивной лазеротерапии: дис... канд. мед. наук / О.А. Ето. — Воронеж, 2005. – 24 с.

46. Задионченко В.С. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности ее лечения / В.С. Задионченко, А.В. Манцурова, А.А. Свиридов // Российский кардиологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 66-72.

47. Задионченко В.С. Системная и легочная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких / В. С. Задионченко, Н.В. Волкова, С.М. Копалова // Русский медицинский журнал. — 1996. — Т. 4, № 12. — С.12—17.

48. Зубкова С.М. Значение физических параметров монохроматического когерентного излучения в проявлении его биологической активности Биологическое действие и лечебное применение физических факторов / С.М. Зубкова, И.Б. Лапрун. – Москва, 1981. – С. 14-17.

49. Зыков К.А. Комбинированная бронхолитическая терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией / К.А. Зыков, О.Ю. Агапова // Практическая пульмонология. - 2012. - № 4. - С. 24-30.

50. Зыков К.А. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? / К.А. Зыков, Е.И. Соколов // *Consilium Medicum*. - 2013. - Т. 15. № 5. - С. 42-47.

51. Зыков К.А. Тиотропий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией / К.А. Зыков, В.И. Шевелев, Е.И. Соколов // *Практическая пульмонология*. - 2013. - № 2. - С. 2-8.

52. Илларионов В.Е. Теория и практика лазерной терапии / В.Е. Илларионов. – Москва, 2013. –152с.

53. Илькович М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А. Кузубова, Е.А. Киселева // *Пульмонология*. - 2010. - № 2. - С. 37-39.

54. Илькович М.М. Качество жизни больных бронхиальной астмой / М.М. Илькович, О.А. Суховская, Н.О. Григорьева // *Болезни органов дыхания*. - 2006. - Т. 2. № 1. - С. 48.

55. Илькович М.М. Патогенез хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А. Кузубова // *Хроническая обструктивная болезнь легких* / Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера - 2008г. - С. 82-111.

56. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.] – Москва, 2005. –136с.

57. Кароли Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // *Клиницист*. – 2011. – № 2. – С. 20-30.

58. Кароли Н.А. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров // *Фундаментальные исследования*. – 2013. –№ 3-1. – С. 74-78.

59. Кароли Н.А. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных ХОБЛ /Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2013. – №1. – С. 5-8.

60. Карпов Ю.А. Некоторые особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [Электронный ресурс] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 15. – Режим доступа: (http://www.rmj.ru/articles_225.htm)

61. Карпов Ю.А. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. По лечению артериальной гипертензии: основные изменения / Ю.А. Карпов, И.В. Старостин // Русский медицинский журнал. - 2013. - Т. 21. № 27. - С. 1290-1293.

62. Кару Т.И. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии / Т.И. Кару // Лазерная медицина. – 2001. – № 5(1). – С. 7-15.

63. Клестер Е.Б. Особенности лечения хронической обструктивной болезни легких при сочетанной патологии / Е.Б.Клестер, Я.Н.Шойхет // Клиническая медицина. – 2009. – № 10. – С. 42-47.

64. Кожевникова С.А. Клиническая эффективность реабилитационных программ у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией: автореф.дис. ... канд. мед.наук / С.А.Кожевникова; Воронежская мед.акад. – Воронеж, 2009. –23с.

65. Козлов В. И. Актуальные проблемы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в медицине / В.И.Козлов // Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий: материалы Междунар. конф. –Москва; Казань, 1997. –С. 310-312.

66. Козлов В. И. Дозирование лазерного излучения / В.И. Козлов, В.А. Буйлин, А.Р. Евстигнеев // Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике . –Москва: ГНЦ лазерной медицины, 1997. –С 18-23.

67. Крысюк О.Б. Персонализированная лазеротерапия

кардиологических больных как пилотный проект концепции персонализированной физиотерапии / О.Б. Крыскж, Г.Н. Пономаренко, А.Г. Обрезан // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2006. – №5. – С.34-38.

68. Крючкова А.В. Возможность применения нелазерных источников света в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / А.В. Крючкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 206-210.

69. Лазебник Л.Б. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких / Л.Б. Лазебник, З.Ф.Михайлова // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7(42). – С. 1-12.

70. Лазерная терапия и оценка функциональных резервов в комплексном лечении больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого дополнительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Т.И. Никифорова [и др.]// Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17. № 2. – С. 7-10.

71. Лазеро- и хромотерапия при лечении гипертонической болезни / А.В. Никитин [и др.] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы 34 Международной научно-практической конференции, 6-9 октября. – Судак, 2010. – С.93-96.

72. Лазеротерапия у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией на основе сравнительной оценки качества жизни / О.Б. Крысюк [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – Т.5. – С. 11-14.

73. Лещенко И.В. Лечение хронической обструктивной болезни легких при стабильном течении / Хроническая обструктивная болезнь легких // Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера - 2008г. - С. 339-366.

74. Лещенко И.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Все ли возможности амбулаторной терапии мы используем? / И.В. Лещенко // Терапевтический архив.- 2013. - Т. 85. № 10. - С. 83-87.

75. Малявин А.Г. Значение ночной гипоксемии и методы ее коррекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Малявин А.Г., Батунова В.Ю. // Доктор.Ру. - 2014. - № 2 (90). - С. 5-9.

76. Малявин А.Г. Организация реабилитации пульмонологических больных / А.Г. Малявин, А.Г. Чучалин // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2004. - № 9. - С. 54.

77. Малявин А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А. Г. Малявин [и др.]. - Москва, 2010. - С. 350 с.

78. Малявин А.Г. Респираторная медицинская реабилитация / А.Г. Малявин. - Москва, 2006. - 416 с.

79. Манжос А. П. Оптимизация применения низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения в терапии бронхиальной обструкции при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких: дис... канд мед наук / А.П. Манжос; Ивановская мед. акад. – Иваново, 2007. –160с.

80. Маркс С.И. Клиническая эффективность комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией с использованием лазеро- и хромотерапии / С.И. Маркс // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 383-386.

81. Мещерякова Н.Н. Влияние методов легочной реабилитации на системные эффекты хронической обструктивной болезни легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк // cardiосоматика. - 2011.- № S1. - С. 82-83.

82. Мещерякова Н.Н. Особенности бронхолитической терапии у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н.Н. Мещерякова // Практическая пульмонология. - 2007. - № 1. - С. 39-42.

83. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова // Практическая пульмонология. - 2013. - № 2. - С. 27-31.

84. Морфофункциональная характеристика сердца и периферических сосудов при артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Шабалин [и др.]// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 89-95.

85. Москвин С.В. Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) / С.В.Москвин //Лазерная медицина. –2010.– Т. 14, Вып. 1.– С. 48-52.

86. Немедикаментозные методы лечения пациентов с артериальной гипертензией и бронхообструктивной патологией /К.А.Зыков [и др.] // Системные гипертензии. –2012.–№3. – С.54-59.

87. Никитин А.В. Применение лазеров в медицине и биологии. /А.В.Никитин, Л.В.Пышнограева. – Харьков, 2009. – С. 56-57.

88. Никитин А.В. Применение хромо- и лазеротерапии в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / А.В. Никитин, С.И. Маркс // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2014. - № 4. – 3-6.

89. Новые российские рекомендации по АГ - приоритет комбинированной терапии / М.В. Архипов [и др.] // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 58-61.

90. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? / Б.М. Назаров [и др.] // Системные гипертензии. - 2013. - Т. 10. № 2. - С. 69-74.

91. Овчаренко С.И. ХОБЛ + сердечно-сосудистые: случайное совпадение или закономерное сочетание / С.И.Овчаренко // 20 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2013. – С. 65.

92. Овчаренко С.И. Подходы к терапии артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Фарматека. – 2013. – № 4 (257). – С. 58-62.

93. Ольбинская Л.И. Клинические, кардиогемодинамические и

респираторные эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента цилаза-прила у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л.И.Ольбинская, А.А.Белов, А.О.Юсупова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 1. – С. 42-48

94. Опыт лазерной терапии в условиях стационара и поликлиники / В.Г. Ананченко [и др.] // Проблемы лазерной медицины материалы; 4 Междунар.конгр. – Москва; Видное, 1997. – С 155.

95. Опыт применения селективной поляризованной хромотерапии в клинической практике / Т.Н. Ёлкина [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, № 6. – С. 42-47.

96. Орлова Е.В. Лазеропунктура в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких у длительно курящих пациентов / Е.В. Орлова, А.В. Никитин, И.Е. Попова // Лазерная медицина – 2009. – Т. 13, Вып. 2.– С. 18-22.

97. Осин А.Я. Лазерная терапия в пульмонологии / А.Я. Осин, А.И. Ицкович, Б.И. Гельцер. – Владивосток: Дальнаука, 1999. – 222с.

98. Основы статистического анализа в медицине: учебное пособие / В.И. Чернов [и др.] – Воронеж, 2003. – 113с.

99. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией / В.Ф. Жданов [и др.]// Терапевтический архив. — 1991. — Т. 63, № 10. — С. 144-146.

100. Особенности локального воспаления при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести / Л.Ю. Долинина Л.Ю. [и др.] // Медицинская иммунология. - 2013. - Т. 15. № 2. - С. 141-146.

101. Плеханов Г.Ф. Восприятие информации живыми системами / Г.Ф. Плеханов. – Москва: Наука, 1965. – 278с.

102. Полонский А. К. Измерение оптических параметров тканей животных и человека при лазерном воздействии / А.К. Полонский, А.А. Древаль, Е.В. Голубенко // Биологические науки. – 1984. – №10. – С 108-111.

103. Пономаренко Г.Н. Актуальные вопросы физиотерапии. Избранные лекции / Г.Н.Пономаренко. – Санкт- Петербург, 2010. – 238с.

104. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных заболеваниями внутренних органов / Л.В. Васильева [и др.] // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2007. – Т 3, №1. – С 66-70.

105. Прусакова О.Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертонией в сочетании с бронхиальной астмой / О.Ю. Прусакова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 8.

106. Пульмонология. Клинические рекомендации 2008 / гл. ред. акад. РАМН А.Г. Чучалин. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 240с.

107. Рассулова М.А. Медицинская реабилитация больных хроническими заболеваниями органов дыхания / М.А. Рассулова, Н.С. Айрапетова // Доктор.ру - 2010г. - №6 (58) - С. 45-50. Накожное применение инфракрасного лазера

108. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Шпагина [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 95-100.

109. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф.Киняйкин [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 6-8.

110. Ромашков А.П. Особенности кожи и других видов биологической ткани как объекта фотометрии в лазерной терапии / А.П. Ромашков // Вопросы

курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – №3. – С.7-10.

111. Российское респираторное общество федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. - 2014. - № 3. - С. 15-54.

112. Руда М.М. Новости с конгресса европейского общества кардиологов 2014 г / М.М. Руда, Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2014. - Т. 22. № 23. - С. 1659-1663.

113. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические аспекты нейроэндокринной регуляции при сочетании бронхогенной обструкции с артериальной гипертензией / В.И. Серебрякова, А.С. Литвинов // Актуальные вопросы профилактики и лечения наиболее распространенных заболеваний: тез. докл. науч. конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова.— Санкт-Петербург, 1997. — С. 165.

114. Серебрякова В.И. Состояние центральной и периферической адренергической активности при сочетании бронхиальной астмы и артериальной гипертензии / В.И. Серебрякова, А.С. Литвинов, А.М. Михайлов // Сб. резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — Москва, 1998. —№ 156. — С. 94.

115. Серов Н.В. Лечение цветом. Архетип и фигура / Н.В. Серов. – Санкт-Петербург: Речь, 2005. – 224с.

116. Синопальников А.И. Антихолинергические препараты / А.И. Синопальников // Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации // Атмосфера. –2009. – С. 94-100.

117. Системная и вторичная легочная артериальная гипертензия / В.С. Задионченко // Российский кардиологический журнал. — 1997. — № 6. — С. 28-37.

118. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом

фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей / С.Н.Авдеев [и др.] // Практическая пульмонология. - 2013. - № 2. - С. 15-26.

119. Структурно-функциональные изменения крупных периферических сосудов у больных хобл / В.В. Гайнитдинова [и др.]// Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 56-61.

120. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин и др. // Русский медицинский журнал - 2014г. - Т.22, №5 - С. 331-346.

121. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. - 2014. - № 6. - С. 11-24.

122. Федорова Т.Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на клиническое течение и гемостатический потенциал крови больных хроническими заболеваниями легких в сочетании с кардиальной патологией/ Т.Л.Федорова, Т.И. Сотникова, Л.А. Кирилова // Проблемы лазерной медицины : материалы IV Междунар.Конгр. – Видное, 1997. –С 315-316.

123. Физические методы лечения в пульмонологии: метод.реком. / Л.М. Клячкин [и др.] – Санкт- Петербург, 1997. – 24с.

124. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под. ред. А.Г. Чучалина.– Москва : Издат. дом «Атмосфера», 2008. – 568с. – (Серия монографий Российского респираторного о-ва)

125. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: пути решения проблемы / К.А. Зыков [и др.] // Доктор.Ру. - 2014. - № 9-10 (97-98). - С. 15-19.

126. Чазова И.Е. Гипертоническая болезнь: от А.Л.Мясникова до наших дней // И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Кардиологический вестник. - 2010. - Т. V. № 1 (XVII). - С. 5-11.

127. Чазова И.Е. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертонией в России в 2002-2012 годах / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85. № 1. - С. 4-10.

128. Чазова И.Е. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Доктор.Ру. - 2009. - № 3 (47). - С. 12-15.

129. Черняев А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: морфологические варианты / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2013. - № 1 (5). - С. 4-8.

130. Черняев А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Consilium Medicum. - 2011. - № 2. - С. 6.

131. Черняк А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика / А.В. Черняк // Пульмонология. - 2013. - № 3. - С. 111-116.

132. Чичерина Е.Н. Клинико-функциональные особенности состояния миокарда в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: автореф. дис... д-ра мед. наук / Е.Н. Чичерина. – Пермь, 2006. – 24 с.

133. Чичерина Е.Н. Сочетание патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем / Е.Н. Чичерина, В.В. Шипицина // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 1-й учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества: тезисы докл. – Москва, 2005. – С.142.

134. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А.Г. Чучалин. – Москва: Литтерра, 2004. – 64 с.

135. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2013. -

Т. 85. № 8. - С. 43-48.

136. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы/ А.Г.Чучалин// Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 2.– С.58-65.

137. Шмелёв Е.И. Болезни легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелёв // Доктор.Ру. - 2012. - № 8 (76).- С. 1-2.

138. Штейнер М.Л. Особенности клинической картины при тяжелой хронической обструктивной болезни легких / М.Л. Штейнер, А.В. Жестков, Е.В. Брыляева // Клиницист. - 2011. - № 4. - С. 26-30.

139. Эффективность лазерной терапии у больных гипертонической болезнью с нарушениями метаболизма / О.Б. Крысюк [и др.] // Лазерная медицина. — 2005. – Т.9, Вып.2. – С. 20-23.

140. Barberà JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension /J.A. Barberà // Pulm. Circ. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P 160-164.

141. Behrendt C.E. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles / C.E. Behrendt // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1239-1244.

142. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD/ R. Buhl [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. –Vol. 38. – P. 797–803.

143. Burgel P.R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium / P.R. Burgel // Thorax. – 2004. – Vol. 59, N. 11. –P. 992-996.

144. Celli B.R. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / B.R. Celli // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 1364-1372.

145. Celli B.R. Chronic obstructive pulmonary disease. From unjustified nihilism to evidence-based optimism / B.R. Celli // Proc. Am. Thorac. Soc. –2006. –

N3. –P.58–65.

146. Chapman K.R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.P. Chapman // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, N 1. –P. 188-207.

147. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study) / P. De Lucas-Ramos [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P 679-86.

148. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey / C. F. Everett [et al.] // *Cough.* – 2007. – Vol. 3, N 5. – P. 315-3020.

149. Clinical utility of the chronic obstructive pulmonary disease knowledge questionnaire /S.M. Ray [et al.] // *Fam. Med.* – 2013. – Vol. 45, N 3. – P.197-200.

150. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. / Joo H. [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, N 8. – P. 901-906.

151. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / L. García-Olmos [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2013. – № 14. – P. 11.

152. Comparison of health-related quality of lifemeasures in chronic obstructive pulmonary disease / A.S. Pickard [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2011. – Vol. 9, N 26. – P. 1-6.

153. COPD exacerbation epidemiology / G.S. Donaldson [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 164–186.

154. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jons [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol.34. – P. 648.

155. Does inhaled budesonide protect against cardio-ischemic events in mild moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSCOP study / C.G. Lofdahl [et al.] // *Europ. Respir. Soc.* – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 621-625.

156. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD / Dahl [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. –

P. 473-479.

157. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities / E. Crisafulli [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 22, N 4. – P. 135-140.

158. Electrostimulation in the rehabilitation of patients with severe COPD: pertinent or not / A. Couillard [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2010. – Vol. 27, N2. – P. 113-124.

159. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD / DE O'Donnell [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 216-223.

160. Faludi R. Chronic obstructive pulmonary disease: a cardiologist's point of view / R. Faludi // *Orv. Hetil.* – 2014. – Vol. 155, N 37. – P. 1480-4.

161. Gresner P. The effect of green laser light irradiation on whole blood platelets / P. Gresner, C. Watala, L. Sikurova // *J. of Photochemistry and Photobiology* – 2005. – Vol. 79, N 1. – P. 43-50.

162. Głuszek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea / J. Głuszek // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 567-74.

163. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 // <http://www.goldcopd.org/>

164. High-intensity inspiratory muscle training in COPD / K. Hill [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, N 6. – P. 1119-1128.

165. Hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and depression among older methadone maintenance patients in British Columbia / A. Maruyama [et al.] // *Drug Alcohol Rev.* – 2013. – Vol. 32, N 4. – P. 412-418.

166. Jemal A. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 / A. Jemal // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, N 10. – P. 1255-1259.

167. Johannessen A. Implication of reversibility testing on prevalence and

risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study / A. Johannesen // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, N 10. – P. 842-847.

168. Johannessen A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management / A. Johannesen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, N 12. –P. 1316-1325.

169. Jones P.W. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 648-654.

170. Joppa P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension/ P. Joppa // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 326-333.

171. Iijima K. Red and green low-power He-Ne laser protect human erythrocytes from hypotonic hemolysis// *J. of Clinic Laser Medicine & Surgery*. – 1991. – Vol. 9, N 5. – P. 358-359.

172. Kryvenko V. Biomarkers of systemic inflammation, oxidative stress and their interactions in patients with combined flow of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / V. Kryvenko // *Georgian Med News*. – 2013. – N 216. – P 23-28.

173. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2005. – Vol.4. – P.7-15.

174. Lokke A. Developing COPD: a 25 years follow-up study of the general population / A. Lokke // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 936-9349.

175. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers / D.E. Abbey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 –Vol. 158. – P. 289-298.

176. Lopez A.D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projection / A.D. Lopez // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, N 2. –P. 397-412.

177. Matheson M.C. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease / M.C. Matheson // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, N 8. – P. 645-651

178. Menezes A.M. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study / A.M. Menezes // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, N 9500. – P. 1875-1881.

179. Meta-Analysis of Pain Relief Effects by Laser Irradiation on Joint Areas / Ho Jang [et al.] // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2012. – Vol. 30, N 8. – P. 1-13.

180. Nieto F.J. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults / F.J. Nieto [et al.] // *J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004 / Vol.169. - P. 354-360.

181. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: Indacaterol versus tiotropium / Donohue [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 155–162.

182. Once-daily indacaterols twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison / B. Balint [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 273–279.

183. Palatini R. Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanisms / R. Palatini // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67, Suppl. 2. – P. 3-13.

184. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.H. Steveling [et al.] // *Respiration*. – 2014. – Vol. 88, N 6. – P. 451.

185. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010 / H. Cui [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P 5-10.

186. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation / E. Crisafulli [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 487–492.

187. Schnabel E. High blood pressure, antihypertensive medication and lung function in a general adult population / E. Schnabel // *Resp. Res.* – 2011. – Vol. 12. –

P. 50.

188. Sethi S. Airway inflammation and bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 991-998.

189. Sezer H. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD / H. Sezer // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16, N 1 – P. 59-62.

190. Short-term vs. conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial / J.D. Leuppi [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, N 21. – P 2223-2231.

191. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease / M. Steven [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2010. – Vol. 6. – P.1-12.

192. Stoller J.K. Alpha 1-antitripsin deficiency / J.K. Stoller / *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, N 9478. – P. 2225-2236.

193. Sunderram J. Molecular mechanisms of chronic intermittent hypoxia and hypertension / J. Sunderram , I.P. Androulakis // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40, N 4. – P. 265-278.

194. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Gan [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

195. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2012. / Jo Y.S. [et al.] // *Respi.r Med.* – 2015. – Vol. 109, N 1. – P. 96-104

196. Use of cluster analysis to describe desaturator phenotypes in COPD: correlations between pulmonary function tests and nocturnal oxygen desaturation / D.M. Toraldo [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2011.–Vol. 6. – P.551-561.

197. Van Weel C. Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. Weel Van // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, N 9510. – P. 550-551.

198. Voelkel N.F. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective / N.F. Voelkel, S. Mizuno, H.J. Bogaard // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2013. – Vol. 304, N 7. – P. 457-465.

199. Yonezu T. The effect of low-level laser irradiation on muscle tension and hardness compared among three wavelength // *Laser Therapy* / – 2013. – Vol. 22, N 3. – P. 201-207.

200. ZuWallack R. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease-part 3: Pulmonary rehabilitation and comprehensive care for the patient with chronic obstructive pulmonary disease / R. ZuWallack // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121, N 7 Suppl. – P. 25-32.